

Tamara Latapia Buisán

Impacto de las tendencias
climáticas en garrapatas de
importancia en Salud Pública: un
enfoque de modelización
retrospectiva para *Hyalomma
marginatum*

Departamento
Patología Animal

Director/es
Ortega Rodríguez, Carmelo
Estrada Peña, Agustín

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**IMPACTO DE LAS TENDENCIAS
CLIMÁTICAS EN GARRAPATAS DE
IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA:
UN ENFOQUE DE MODELIZACIÓN
RETROSPECTIVA PARA *HYALOMMA
MARGINATUM***

Autor

Tamara Latapia Buisán

Director/es

Ortega Rodríguez, Carmelo

Estrada Peña, Agustín

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Patología Animal

2017



Departamento de
Patología Animal
Universidad Zaragoza

**Impacto de las tendencias climáticas en
garrapatas de importancia en Salud
Pública: Un enfoque de modelización
retrospectiva para *Hyalomma
marginatum***

Memoria presentada por Tamara
Latapia Buisán para optar al grado de
Doctor en Veterinaria.

Zaragoza, marzo de 2017

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	5
I.1. Introducción	5
I.2. Objetivos	7
 II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	 11
II.1. Enfermedades emergentes y su origen	11
II.1.a. Concepto de las enfermedades emergentes	11
II.1.b. Causas de las enfermedades emergentes.....	16
II.1.c. Los diferentes modelos de enfermedad emergente en la actualidad.....	19
II.1.c.1. Enfermedades transmitidas por agua y alimentos.....	19
II.1.c.2. Enfermedades contagiosas olvidadas o de la pobreza.....	20
II.1.c.3. Enfermedades contagiosas producto de la globalización y el desplazamiento de poblaciones (conflictos y bioterrorismo)	20
II.1.c.4 Enfermedades asociadas a la resistencia a antimicrobianos.....	21
II.1.c.5. Enfermedades transmitidas por vectores	22
II.2. Enfermedades transmitidas por vectores	36
II.2.a. Impacto en la actualidad	36
II.2.a.1. Principales enfermedades transmitidas por vectores y su situación nacional e internacional.....	36
II.2.b. Epidemiología de las enfermedades transmitidas por vectores. El caso del virus CCHF.....	40
II.2.c. Influencia climática y vegetación. Cambio climático	43
II.2.d. Influencia de la actividad antropológica en las enfermedades transmitidas por garrapatas	44
II.2.e. Papel de los hospedadores y reservorios	45
II.2.e.1. Animales domésticos.....	46
II.2.e.2. Fauna silvestre	46

II.3. Claves en la prevención de la emergencia de enfermedades transmitidas por vectores	48
II.3.a. La información geográfica como herramienta de prevención y control	48
II.3.b. Vigilancia de áreas y poblaciones de riesgo	50
II.3.c. El análisis de riesgo	52
II.3.d. Particularidades de la lucha frente a garrapatas	53
III. MÉTODOS.....	57
III.1. Estructura y organización del método de trabajo	57
III.2. Revisión bibliográfica de la distribución histórica de <i>Hyalomma marginatum</i> y cálculo de la probabilidad de distribución.....	58
III.3. Datos climáticos.....	59
III.4. Modelado del ciclo vital de <i>Hyalomma marginatum</i>	63
III.5. Aplicación del modelo, clasificación del territorio y cálculo de la tendencia del clima y sus efectos sobre la garrapata	65
III.6. Aproximación a la evaluación de riesgo	67
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	73
IV.1. Efecto de las condiciones climáticas sobre el proceso fisiológico de las garrapatas.....	73
IV.2. Clasificación del territorio en función de la idoneidad para el desarrollo y supervivencia de las garrapatas.....	77
IV.3. Influencia de la vulnerabilidad (disponibilidad de hospedadores) en el ciclo vital de las garrapatas y su efecto en las diferentes áreas climáticas	81
V. CONCLUSIONES.....	87
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Introducción

La emergencia de enfermedades es un desafío constante en la sanidad universal y por tanto la salud de las poblaciones, humana y animal, está expuesta a riesgos permanentes muchas veces desconocidos y por ende incontrolables que han llevado a constituir el principal problema sanitario tanto de salud pública como de sanidad animal a nivel mundial.

Actualmente se considera a un gran número de enfermedades contagiosas y transmisibles como emergentes o de nueva aparición, a lo que debemos añadir que una parte importante de las mismas, se identifican además como zoonosis, entendidas estas como "las enfermedades que se transmiten de forma natural entre los animales y el hombre". Junto a esas enfermedades existen otras que resurgen con fuerza; son las denominadas enfermedades re-emergentes, muchas de ellas también zoonosis y por tanto enfermedades con implicaciones en salud pública.

En la emergencia de zoonosis (Gray *et al.*, 2009), destacan las enfermedades transmitidas por vectores como uno de los tipos de zoonosis emergentes, que, junto con los microorganismos resistentes a antimicrobianos, más han aumentado en los últimos años. La relación que se establece entre vector, patógeno y hospedador puede ser muy estrecha, lo que acaba determinando un ciclo de vida del patógeno muy específico y condicionado por la biología, ecología y distribución del vector y su hospedador. Esto, a su vez, implica que en la mayoría de los casos estén ligado al cambio climático y medio-ambiental que determinan la transformación del ecosistema.

Las enfermedades transmitidas por vectores se caracterizan por que el mecanismo básico de transmisión es la picadura de vectores tales como mosquitos, garrapatas (Semenzay Zeller, 2014). Si bien se considera a mosquitos y garrapatas como vectores de zoonosis emergentes, cabe recalcar el papel que desempeñan las últimas, consideradas el vector más importante de enfermedades para los animales y el segundo para las personas tras los mosquitos, siendo transmisoras de enfermedades como la borreliosis de Lyme, encefalitis transmitida por garrapatas (TBE) o la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

Estos vectores tienen ciclos biológicos que a su vez dependen de muchos factores (Medlock *et al.*, 2013), si bien se ha observado que las condiciones climáticas, así como

las diferentes poblaciones de vertebrados hospedadores a las que tienen acceso pueden condicionar en gran medida ese ciclo evolutivo.

Otro detalle a destacar de estas enfermedades transmitidas por vectores, es la progresión geográfica que se ha venido detectando, de modo que cada vez aparecen nuevos brotes en zonas donde no existían. Esta progresión se debe, en gran medida, a la modificación del tamaño y la dinámica de la población de vectores, al aumento de la tasa de replicación de patógenos, y a los cambios de hábitos en los hospedadores (humano y animal), influenciados todos ellos por condiciones climáticas, como temperaturas, y medio ambientales, como vegetación, que acaban afectando a la interacción entre aquellos.

Particularmente, debemos destacar el inquietante papel que juega el clima y/o el paisaje, por la cada vez más evidente presión que ejercen sobre la distribución de vectores y microorganismos, y su dimensión, tan dependiente de la actividad del hombre, así como de la naturaleza misma. Se ha venido especulando sobre el impacto que las tendencias del clima pueden tener sobre las garrapatas (y los artrópodos en general) y las enfermedades que transmiten (Ostfeld *et al.*, 2005). Este tipo de estudios suele llevarse a cabo mediante simulaciones, que agrupan el comportamiento biológico y ecológico de la especie a estudiar, y que tratan de proyectar tales comportamientos a partir de modelos de clima en el futuro.

En este proyecto se pretende evaluar el impacto de la tendencia del clima en los últimos 110 años, en el ciclo vital de una especie de garrapata con importancia en Salud Pública, *Hyalomma marginatum*. Esta garrapata, que en la actualidad se encuentra ampliamente repartida por toda la región Mediterránea, es el único vector reconocido de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en esa zona, una enfermedad vírica de pronóstico grave, que presenta la distribución más extensa de todos los virus transmitidos por artrópodos (Ergönül y Whitehouse, 2007). La reciente epidemia de la enfermedad en Turquía, la tendencia al alza del número de casos en áreas que no eran consideradas tradicionalmente como endémicas, y el hallazgo de un foco activo del virus en España, obligan a revisar el estatus de este artrópodo en Europa. Por tanto, nos ha llevado a plantear la idea de valorar el impacto de la tendencia del clima en un relativamente largo periodo de tiempo (110 años) y como los cambios registrados han podido afectar a la probabilidad de supervivencia y desarrollo de las garrapatas vectoras y a hipotetizar sobre el riesgo que podría suponer su interacción con las poblaciones hospedadoras.

I.2. Objetivos

1. Identificar las condiciones climáticas que han favorecido la supervivencia y evolución de garrapatas del género *Hyalomma*, vector de la Fiebre hemorrágica de Crimea Congo, en Europa, en función de un análisis de la presencia o ausencia de la misma.
2. Clasificar los diferentes territorios de Europa en función de su idoneidad climática para el desarrollo y evolución de *Hyalomma* en función de las condiciones identificadas en el objetivo anterior.
3. Analizar los cambios en la idoneidad para el desarrollo de *Hyalomma* que se han ido produciendo en Europa en los últimos 110 años en función del cambio climático ocurrido en ese período de tiempo.
4. Conocer cómo afecta a esa idoneidad para el desarrollo de las garrapatas en cada zona climática definida, la disponibilidad de hospedadores domésticos y en función de ello realizar una aproximación al riesgo de proliferación de *Hyalomma* como garrapata vector de enfermedades emergentes.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II.1. Enfermedades emergentes y su origen

II.1.a. Concepto de las enfermedades emergentes

Las enfermedades (re)emergentes constituyen un problema tanto de salud pública como de sanidad animal a nivel mundial. Un gran grupo de enfermedades contagiosas y transmisibles (infecciosas y parasitarias) son consideradas hoy en día emergentes, muchas de las cuales tienen así mismo la característica de ser zoonosis (García *et al.*, 2004).

Una enfermedad se denominada emergente cuando aparece por primera vez en una población o zona determinada, o cuando siendo una enfermedad ya conocida sufre un rápido incremento en su incidencia local o en la amplitud de su distribución geográfica, usándose entonces el termino re-emergente. No siempre está claro si se trata de nuevas enfermedades, o de enfermedades que siempre han existido y que ahora han aumentado su frecuencia o extensión, pero se trata de nuevos problemas de salud pública o de sanidad animal. El término zoonosis, sea emergenteo re-emergente, es empleado para las enfermedades que se transmiten de forma natural entre los animales vertebrados y el hombre (García *et al.*, 2004).

En el pasado, las enfermedades contagiosas y transmisibles fueron la principal causa de morbilidad y mortalidad, pero el descubrimiento de sus agentes causales, de sus reservorios, fuentes de infección, mecanismos de transmisión y factores de susceptibilidad del hospedadora partir del último tercio del siglo XIX llevaron al establecimiento de medidas preventivas con base científica que permitieron, conjuntamente con el desarrollo socioeconómico, disminuir de manera importante su incidencia y sobre todo su mortalidad en los países desarrollados. Se inició el siglo XX con la confianza de que las estrategias de lucha sanitaria permitirían reducir la importancia de estas enfermedades y en poco tiempo dejarían de suponer un problema de salud (Gestal Otero, 1997).

Desde la perspectiva de la salud pública, ya en la primera mitad del siglo XX, los esfuerzos de la OMS y de los países desarrollados estuvieron dirigidos principalmente en terminarcon algunas enfermedades: Se obtuvo un éxito importante en la eliminación del paludismo de amplias zonas del planeta y la erradicación mundial de la viruela, con el propósito de erradicar la dracunculosis y la poliomielitis. Potencialmente,

se planteaba la erradicación de las filariasis linfáticas, parotiditis, sarampión, teniasis (por *T. solium* y *T. saginata*) y las cisticercosis (Gestal Otero, 1997). Sin embargo, para la mayoría de estas enfermedades, la erradicación o eliminación en todo el mundo no es un objetivo realista (Dowdle y Cochi, 2011).

A finales del siglo XX disminuyó el interés y la atención prestada a las enfermedades contagiosas y transmisibles por parte de los organismos implicados en Salud Pública, médicos e investigadores, convirtiéndose las enfermedades crónicas degenerativas en el centro de su atención, debido a la errónea creencia de que las enfermedades infecciosas y parasitarias estaban siendo vencidas (Gestal Otero, 1997). A esta línea de pensamiento, contribuyó la percepción equivocada de que los sofisticados sistemas asistenciales de los países desarrollados, eran capaces de identificar y resolver cualquier amenaza de ese tipo. Estos cambios resultaron en una disminución de los programas de lucha frente a esas enfermedades, afectando directamente a la capacidad mundial para reconocer y responder frente a las nuevas enfermedades emergentes y re-emergentes (Ridel *et al.*, 2004).

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) vino a demostrar el error (Gestal Otero, 1997). Desde el comienzo de la pandemia en 1981 hasta finales de 1996 se declararon a la OMS 1.544.067 casos de sida, correspondiendo la mayoría de los casos a África. No se cumplió el pronóstico que auguraba el final de las enfermedades infecciosas y parasitarias, ya que mientras algunas disminuyen o desaparecen, surgen otras nuevas y aumentan algunas que se consideraban controladas o incluso erradicadas.

En los últimos treinta años, se han descubierto más de treinta nuevos agentes productores de nuevas enfermedades o síndromes, como la enfermedad de los legionarios, la borreliosis de Lyme, el síndrome del shock tóxico, el síndrome pulmonar por hantavirus, la erlichiosis humana, la encefalitis bovina y la variante de la enfermedad de Creutzfeldt -Jakob, la fiebre hemorrágica por el virus Ebola, la fiebre de Lassa y la colitis hemorrágica con síndrome hemolítico urémico debida a *E. coli* entero-hemorrágicos productores de toxinas (Beeching *et al.*, 2010; Chattaway *et al.*, 2013; Morinet, 2014; Randolph, 2004; Rota *et al.*, 2013; Vapalahti *et al.*, 2003). Otro caso conocido es la epidemia de diarrea por el parásito intestinal *Cryptosporidium*, que contaminó el sistema de aguas de la ciudad de Milwaukee, en Wisconsin (EEUU), provocando 403.000 casos aproximadamente y 67 muertes en 1993 (Mac Kenzie *et al.* 1994). Entre ellas se encuentran también las pandemias de gripe y la difteria, fundamente en Europa oriental y en la antigua Unión Soviética (Fauci, 2001).

Pero además de esas enfermedades recientemente descritas, resurgen con fuerza enfermedades bien conocidas como la tuberculosis (Shah *et al.*, 2007). El cólera en Iberoamérica y África, la fiebre amarilla y dengue en centro y sur América, la fiebre del Valle del Rift en Egipto, la fascitis necrotizante, las paperas y el sarampión en Europa, además de la meningitis C en Estados Unidos, Canadá y Europa, son otras de esas enfermedades que han emergido con importancia en el ámbito de la salud pública (Abio *et al.*, 2013; ECDC, 2013; Gaudart *et al.*, 2013; Gerdes, 2004; Le Menach *et al.*, 2014; Ridet *et al.*, 2004).

Si bien las vacunas han sido una herramienta clave para el control y la prevención de enfermedades como la difteria y la poliomielitis (Zakikhany y Efstratiou, 2012), estas están afectando nuevamente a territorios que llevaban muchos años libres de dichas enfermedades, debido a descensos en las coberturas vacúnales por desabastecimiento de vacunas a causa de la penuria económica y crisis social, o por oposición a la vacunación de minorías étnicas o de comunidades religiosas, o por fallos en la cadena de conservación junto con problemas de saneamiento e incremento de la movilidad de la población (globalización) (Saker *et al.*, 2004).

Además, se ha descubierto la naturaleza infecciosa de enfermedades clásicamente consideradas no infecciosas. Es el caso de la gastritis tipo B, la úlcera duodenal y el cáncer gástrico en las que tiene un papel etiológico destacado la bacteria *Helicobacter pylori*. El cáncer de cuello de útero está asociado con los papilomavirus humanos transmitidos sexualmente o el virus de la hepatitis C, una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, cirrosis y cáncer de hígado (Fauci, 2001).

Pero el problema no se limita exclusivamente a la salud humana. Las enfermedades emergentes y re-emergentes de importancia en sanidad animal también están en fuerte aumento en los últimos años. Es importante destacar que muchos de estos patógenos, como los virus de la influenza aviar, Hendra y Nipah, o los coronavirus, son microorganismos emergentes en sanidad animal y de importancia zoonótica. Por otro lado, varias enfermedades virales de los animales de granja, tales como la lengua azul, peste de los pequeños rumiantes, viruela del camello, anemia infecciosa equina, anemia infecciosa aviar y la fiebre catarral maligna asociada a ovejas han cruzado los límites tradicionales, se convierten en transfronterizas y provocan la aparición de nuevos serotipos y variantes de los virus, como en el caso del virus de la lengua azul, el virus de la bronquitis infecciosa aviar y el virus de la enfermedad de Newcastle. Todo ello incrementa la complejidad en el conocimiento y control de estos procesos (Bayry, 2013).

Detrás de todos estos procesos hay, además de los microorganismos responsables, una serie de factores de riesgo que predispone en mayor o menor medida a su aparición o expansión. El cambio climático y el cambio medioambiental son parte de esos factores dentro del ecosistema que están favoreciendo la emergencia y re-emergencia de esas enfermedades animales. Se entiende como cambio climático la modificación del clima que ha tenido lugar respecto de su historial a escala regional y global. El cambio medioambiental puede definirse como la modificación del conjunto de los elementos abióticos (entre ellos el clima) y bióticos (animales y plantas). Mucho se ha discutido recientemente sobre las relaciones entre el cambio climático y la emergencia de enfermedades infecciosas, pero es el cambio del ecosistema el problema apremiante que debe ser tratado, ya que tanto el cambio climático, el cambio medio ambiental y las interrelaciones entre ellos influyen en la transformación del ecosistema (Hanson *et al.*, 2008).

En ese contexto, se puede resaltar el incremento de la incidencia de las enfermedades transmitidas por vectores en asociación con el cambio climático, en enfermedades como: lengua azul, fiebre del valle del Rift, virus del West Nile, peste equina africana, dermatosis nodular contagiosa, leishmaniasis, enfermedad epizootica hemorrágica y las enfermedades transmitidas por garrapatas. Este aumento se debe a la marcada modificación del tamaño y la dinámica de la población de vectores, así como al aumento de la tasa de replicación de patógenos, ambas influenciadas directamente por las temperaturas ambientales durante la infección por el vector (IOM, 2008).

La enfermedad del valle del Rift (RVF) y el virus del West Nile son dos ejemplos de enfermedades zoonóticas transmitidas por vectores que están representando una emergencia sanitaria fundamentalmente en los países mediterráneos. En la actualidad, el virus del West Nile está presente en muchos países mediterráneos. Aunque la RVF nunca ha sido introducida en Europa, está presente en países del norte de África y es considerada una de las enfermedades emergentes más peligrosas para Europa, sobre todo para los países mediterráneos, debido a su habilidad para adaptarse a diferentes condiciones ecológicas y vectores. La detección de anticuerpos frente a RVF en camellos en Marruecos pasa por ser un claro indicador del riesgo de introducción en los países mediterráneos (Cito *et al.*, 2013).

Otro ejemplo de enfermedad emergente en sanidad animales el virus de Schmallenberg, que, a partir de su aparición en el año 2011 en Alemania y Países Bajos, ha ido expandiéndose rápidamente a través de gran parte de Europa central y occidental, causando importantes pérdidas económicas. Los mosquitos parecen jugar

un papel clave en la transmisión de la infección, lo cual lleva al reparto estacional de la infección en el verano y el otoño (Conraths *et al.*, 2013).

Por otro lado, el informe de FAO "*La larga sombra del ganado*" concluía en 2009 que el sector ganadero es uno de los que más contribuyen a los problemas más graves medioambientales, desde la escala local hasta la mundial. El informe afirmaba incluso que la producción ganadera debería ser uno de los ejes de la resolución de problemas causados por el cambio climático, la degradación de los suelos, la escasez y la contaminación de las aguas y la pérdida de biodiversidad (Steinfeld *et al.*, 2006).

Los sistemas agropecuarios han sido responsables de la emergencia y la re-emergencia de enfermedades a escala mundial, desde hace cientos de años. Más recientemente, se han desarrollado muchos programas de gestión integrada de las enfermedades animales para responder al cambio de perfil de las enfermedades provocado por la evolución de los sistemas pecuarios. Por ejemplo, se han desarrollado tratamientos para reducir la incidencia de la mastitis, que estaba relacionada con una serie de factores de gestión ganadera que se centraban en la intensificación de la producción lechera. Otros ejemplos de este tipo son la prevención y tratamiento de enfermedades respiratorias bovinas en los establos, la salmonelosis en las granjas avícolas, el síndrome reproductivo y respiratorio porcino en las granjas porcinas y los parásitos internos en las poblaciones ovinas y caprinas en cría intensiva (Eisenberg *et al.*, 2007).

Las decisiones políticas que toma la sociedad en lo relativo a la emergencia y re-emergencia de las enfermedades animales también pueden influir indirectamente sobre los cambios del ecosistema. Por ejemplo, los países que intentan erradicar una enfermedad re-emergente como la tuberculosis bovina, podrían recurrir a estrategias de control que harían cambiar la densidad y distribución de otras especies hospedadoras como el tejón, la zarigüeya o el búfalo, los cuales inducirían otros efectos dentro del ecosistema (Eisenberg *et al.*, 2007).

A escala planetaria, los científicos que investigan las tendencias de las enfermedades infecciosas emergentes han confirmado que éstas son provocadas casi siempre por factores socioeconómicos, medioambientales y ecológicos y que las zoonosis infecciosas emergentes representan "una amenaza creciente y significativa para la sanidad mundial" (Jones *et al.*, 2008). En los últimos años, más del 70% de estas enfermedades procedían de animales salvajes. Lo que es más preocupante es que el reparto de los recursos para la vigilancia a nivel mundial no se basa en el riesgo, sino

que se correlaciona con la mayor capacidad y disponibilidad de recursos que tienen los países desarrollados. Lo mismo se puede decir de la emergencia o re-emergencia de las enfermedades animales. De hecho, una cuestión que se plantea la profesión veterinaria es si existen los sistemas de vigilancia necesarios para enfrentarse a pautas sanitarias en transformación (Alder *et al.*, 2008).

II.1.b. Causas de las enfermedades emergentes

El impacto de muchas de estas enfermedades es enorme, ya que además de sanitario tienen un gran impacto económico y social, dependiendo de numerosos factores. Los factores que influyen en estas patologías son variados y están especialmente relacionados con cambios en los agentes causales, en el medio, en los hospedadores susceptibles y en las políticas de salud (Vittecoq *et al.*, 2012).

Los agentes causales pueden explicar la emergencia o re-emergencia de enfermedades al cambiar, ya sea por selección, por mutación, o por adaptación a nuevos hospedadores. Los cambios en el medio pueden ser consecuencia de cambios climáticos, de cambios en los patrones de uso de la tierra, incluyendo las invasiones de nichos ecológicos por el hombre, o a procesos derivados de la tecnología y la industria. Los cambios en los hospedadores generalmente están relacionados con modificaciones demográficas y de comportamiento. Cuando se abandonan o se reducen a un mínimo las políticas exitosas de actuación se produce la reaparición de enfermedades que estaban controladas (Vittecoq *et al.*, 2012).

El proceso de emergencia de una enfermedad ocurre generalmente de forma similar: el agente se introduce en una nueva población de una especie distinta o en un espacio geográfico diferente. A partir de ese momento el agente se establece y disemina dentro de la nueva población hospedadora. Este proceso que ha ocurrido desde el principio de la humanidad, parece que se está acelerando en las últimas décadas gracias a la acción de un conjunto de factores humanos, industriales y medioambientales (Vittecoq *et al.*, 2012).

Así pues, como factores asociados a la aparición de enfermedades, se podrían destacar los siguientes:

- Cambios en la estructura demográfica de las poblaciones (humana y animal) o el comportamiento (pobreza, crecimiento y migración de la población, urbanización, conflicto/bioterrorismo, desplazamiento de poblaciones, comportamiento social). El incremento poblacional se ha potenciado por la

creciente urbanización, ya que dentro de 25 años el 61% de la población de países en desarrollo habitará en los centros urbanos. Las consecuencias de estos cambios demográficos son múltiples: pobreza, malnutrición, precarias condiciones de saneamiento, multiplicación de vectores, cambios climáticos, etc. Todos ellos son factores que facilitan el desarrollo y extensión de enfermedades (Cabezas, 2015). La enfermedad de los legionarios resulta ilustrativa de cómo las formas de vida urbana, y especialmente las conducciones del agua corriente y los sistemas de refrigeración, favorecen la selección y proliferación de un germen que siempre ha estado entre nosotros y solo recientemente ha producido epidemias. El rápido crecimiento de las ciudades hace que las infraestructuras de saneamiento y los servicios de salud pública resulten insuficientes, favoreciendo la diseminación de la nueva infección (Vittecoq *et al.*, 2012).

- Cambios en la tecnología y la industria (globalización de suministros alimentarios, cambios en procesamiento de alimentos, trasplante de órganos/tejidos, uso generalizado de antibióticos). Este tipo de factores han dado lugar a la aparición de enfermedades como la encefalopatía espongiforme de los bovinos que ha puesto de manifiesto, además, la importancia del salto inter-específico en la difusión de las enfermedades, o la producción de brotes de gastroenteritis alimentaria causadas por *E. coli* O157 o Salmonelas, consecuencia de la industrialización masiva de productos cárnicos (Cabezas, 2015).
- El desarrollo económico y el aprovechamiento de la tierra (cambios en las prácticas agrícolas, deforestación/reforestación, explotación y deterioro ambiental). Este factor suele ser frecuentemente el responsable en los brotes de enfermedades previamente no conocidas, generalmente de origen zoonótico, y puede actuar aumentando el contacto de las personas con los reservorios de la enfermedad o la proliferación de los microbios en su huésped natural. En este sentido, adquiere especial relevancia el hecho de que las alteraciones del clima condicionan la presencia de vectores en regiones previamente libres de ellos. Los embalses de agua, sistemas de riego y proyectos de irrigación, favorecen la proliferación de mosquitos vectores y con ellos la extensión de enfermedades como el paludismo y el dengue a regiones previamente no afectadas (Eisenberg *et al.*, 2007).

- Globalizacióny comercio internacional (la rapidez actual de los viajes, el comercio de animales, el movimiento mundial de productos, o el turismo). Se trata de factores que facilitan el transporte de agentes o de sus vectores y reservorios, ya que permite que enfermedades previamente limitadas a áreas reducidas geográficamente, tengan propagación universal como consecuencia de movimientos masivos en cortos periodos de tiempo. Un ejemplo de ello podría ser la llamada "malaria de los aeropuertos", la diseminación de los mosquitos vectores o la introducción del cólera en América del sur. Lo mismo ocurre con el intercambio comercial y específicamente de alimentos, los cuales son potenciales fuentes de infección cuando no cumplen con los estándares necesarios durante todo el proceso de producción, elaboración, almacenamiento, empaque, transporte y distribución (Saker *et al.*, 2004).
- Adaptación microbiana (evolución microbiana, respuesta a selección ambiental). Las bacterias presentan algunas características biológicas que les facilitan la adquisición de resistencia a antibióticos y son responsables de algunas enfermedades emergentes (Cars *et al.*, 2001). Los mecanismos mediante los cuales las bacterias resisten la acción de un antibiótico son complejos. Por un lado, cabe destacar los generados como consecuencia de mutaciones espontáneas en genes constitutivos de las bacterias y por otro los que se derivan de la adquisición de material genético extraño a la bacteria y que le confiere alguna capacidad que le permite sobrevivir al antibiótico. Una vez adquirida, la resistencia puede diseminarse por la dispersión de una misma cepa resistente o, por la dispersión de los genes que la generan a través de elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones e integrones, que facilitan el intercambio de información intra- e inter-especie (Oteo *et al.*, 2006). Se dice que los antibióticos ejercen "presión selectiva" sobre las bacterias porque serán las cepas que adquieran resistencia las que podrán sobrevivir y reproducirse, de modo que aumentará el porcentaje de estos microorganismos, a la par que desaparecen las cepas sensibles (Cars *et al.*, 2001). Además, las bacterias resistentes pueden acantonarse en determinados reservorios a partir de los cuales puede iniciar su diseminación al resto de la población. Como reservorios pueden actuar los animales de granja, determinados pacientes multitratados con antibióticos, y ciertos centros o unidades como son las UCIs o los pacientes crónicos (Grigoryan *et al.*, 2006).

- Deterioro en la salud pública (reducción en programas de prevención, saneamiento inadecuado, control de vectores inadecuado). Durante mucho tiempo las prácticas y en particular la prevención específica y los progresos en sanidad fueron eficaces para controlar la aparición y extensión de muchas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. Sin embargo, los microorganismos frente a los que se ha luchado hasta ahora no han sido erradicados (a excepción de la viruela) sino que subsisten en pequeño número en la población o en el ambiente y tienen la oportunidad de re-emerger si por razones económicas los programas de vigilancia y las prácticas de prevención específica no tienen continuidad (Vittecoq *et al.*, 2012)
- Desastres naturales (cambio climático). El calentamiento global tiene consecuencias que ponen en riesgo la salud, tales como los fenómenos meteorológicos catastróficos, la variabilidad del clima, que afecta a los suministros de agua y alimentos, los cambios de la distribución de los brotes de enfermedades infecciosas o las enfermedades emergentes relacionadas con los cambios de los ecosistemas. Las catástrofes naturales que ocasionan graves problemas sanitarios, como la contaminación de las fuentes de origen del agua, crean condiciones que favorecen las epidemias, como en el caso del cólera. Los fenómenos de inundaciones provocan la migración de roedores a las viviendas, la formación de numerosos charcos de agua estancada, lo que facilita la reproducción de mosquitos y otros vectores transmisores del paludismo, el dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores (Patz *et al.*, 2014).

II.1.c. Los diferentes modelos de enfermedad emergente en la actualidad

II.1.c.1. Enfermedades transmitidas por agua y alimentos

Las enfermedades transmitidas por los alimentos tienen un impacto importante sobre todo en salud pública. Sin embargo, es preciso considerar que muchos de esos alimentos son de origen animal y, por tanto, la sanidad animal será el punto de partida de la lucha frente a las mismas. La epidemiología de las enfermedades transmitidas por los alimentos está cambiando rápidamente a medida que los patógenos recientemente conocidos emergen mientras que otros patógenos bien conocidos aumentan su prevalencia o se asocian con nuevos vehículos de origen alimentario. Además de la gastroenteritis aguda, muchas enfermedades emergentes de transmisión alimentaria pueden causar

secuelas crónicas o discapacidad grave en salud pública (EFSA y ECDC, 2014).

Los factores que contribuyen a la aparición de enfermedades transmitidas por los alimentos son de múltiples tipos, pero destacan especialmente los factores relacionados con cambios en el comportamiento humano como son las costumbres sociales en la forma de alimentarse, el consumo de animales sin cocinar o la tecnología en la industria alimentaria. Los viajes y el comercio internacional, así como la ruptura de las medidas de salud pública contribuyen a su aparición (EFSA y ECDC, 2014).

Las enfermedades transmitidas por agua y alimentos que en la actualidad están consideradas como procesos emergentes en el mundo pueden dividirse en cuatro grupos diferentes atendiendo a su agente causal: bacterias, virus, parásitos y priones. Dichas enfermedades se representan en la **tabla 1**.

II.1.c.2. Enfermedades contagiosas olvidadas o de la pobreza

Las poblaciones más pobres, residentes en zonas rurales remotas, barrios suburbanos marginales o zonas de conflicto, suelen ser las más afectadas por estas enfermedades, que persisten cuando hay pobreza y se concentran de forma casi exclusiva en las poblaciones con menos recursos de los países en vías de desarrollo.

Estas enfermedades reciben poca atención y se ven postergadas en las prioridades de la salud pública porque los afectados carecen de influencia política. La inexistencia de estadísticas fiables también ha dificultado los esfuerzos por sacarlas de las sombras (Fauci, 2001).

Actualmente, la lista de enfermedades a incluir en este grupo es amplia, pero por su gran impacto destacan las enfermedades presentadas en la **tabla 2**.

II.1.c.3. Enfermedades contagiosas producto de la globalización y el desplazamiento de poblaciones (conflictos y bioterrorismo)

El volumen y velocidad sin precedentes de la movilidad humana son, quizás, las manifestaciones más visibles de la actual era de la globalización. Desde el comercio, pasando por el turismo internacional a los refugiados desplazados por la guerra, aumenta el porcentaje de población en movimiento. Este

movimiento tiene el potencial de cambiar dramáticamente los factores que intervienen en la transmisión de enfermedades infecciosas y parasitarias.

En los próximos 15 años, a medida que la población mundial sigue creciendo y las disparidades económicas y sociales entre los países ricos y pobres se intensifican, es muy probable que el mundo asista a un creciente número de migraciones en busca de empleo o una mejor calidad de vida. De hecho, muchos científicos y políticos ya se refieren al siglo XXI como el "siglo de la migración". Las poblaciones migrantes se encuentran entre las más vulnerables a enfermedades emergentes y re-emergentes y han sido consideradas como un factor clave en la difusión mundial de este tipo de enfermedades. Hoy en día este hecho es una evidencia en el caso de la tuberculosis multirresistente (Saker *et al.*, 2004).

Entre las enfermedades emergentes actuales que cumplen con estas características, hay que destacar las presentadas en la **tabla 3**.

II.1.c.4. Enfermedades asociadas a la resistencia a antimicrobianos

El fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos está considerado actualmente el principal problema emergente de la humanidad por los principales organismos internacionales de salud (OMS y OIE). Es un fenómeno que está en clara progresión y su control depende, en gran medida, del uso que se hace de los mismos tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, ya que el uso incorrecto favorece el fenómeno de presión selectiva que permite la supervivencia de las cepas resistentes. Una vez seleccionadas las cepas resistentes, estas se propagan bien por transmisión vertical (mediante la multiplicación del microorganismo) o bien de forma horizontal, pasando de un microorganismo a otro incluso de especie diferente.

Es fundamental tener presente que los mejores vehículos de genes de resistencia a antimicrobianos son los microorganismos comensales y saprófitos (como *Enterococcus spp.* o *E. coli*), microorganismos que están en permanente contacto con los seres vivos habitando con el mismo entorno y que poseen gran capacidad de intercambiar información genética, lo que facilita que microorganismos patógenos para el hombre y los animales adquieran genes de resistencia a partir de aquellos.

Según datos de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos (EARS-Net), la situación de la resistencia a los antimicrobianos en Europa muestra una gran variación en cuanto al tipo de patógenos, patrones de resistencia a los antimicrobianos y a la distribución geográfica de los mismos. La aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) se está estabilizando o incluso disminuyendo en varios países europeos. Sin embargo, el porcentaje de MRSA entre todos los aislamientos de *Staphylococcus aureus* se mantuvo por encima del 25% en ocho de los 28 países que presentaron informes en 2010. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y la multirresistencia (resistencia combinada a tres o más antibióticos) ha seguido aumentando en microorganismos como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Se ha informado de altos porcentajes de resistencia a carbapenem en *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* en varios países, además la propagación de enterobacterias productoras de carbapenemasas (CPE) en Europa continúa (ECDC/EARS-Net, 2013).

Los microorganismos con mayor prevalencia de cepas resistentes en la actualidad son los mostrados en la **tabla 4**.

II.1.c.5. Enfermedades transmitidas por vectores

Estas enfermedades constituyen, junto al anterior, el otro gran grupo de enfermedades emergentes del siglo XXI para los organismos sanitarios internacionales. Se trata de enfermedades, generalmente víricas o bacterianas, que se apoyan para su propagación en la transmisión por organismos vivos, llamados vectores, como mosquitos o garrapatas, y que son capaces de transmitir el agente infeccioso desde su reservorio a otro ser vivo, de forma activa (Glasper, 2014).

Durante las últimas cuatro décadas, numerosas enfermedades transmitidas por vectores han sido reconocidas por primera vez. Algunas han comenzado a ser de gran importancia en salud pública, tales como el dengue, y otras que se expanden geográficamente y aumentan su incidencia, como la malaria, leishmaniosis, y peste, que incluso han resurgido en numerosos sitios, en algunos casos en zonas en las que se pensaba que estaban bajo control (Glasper, 2014).

Algunos vectores son capaces de moverse a distancias considerables. Esto puede afectar a los rangos de transmisión de este tipo de enfermedades zoonóticas transmitidas por vectores. Los vectores pueden ser introducidos en nuevas áreas geográficas, por ejemplo, mediante los viajes de los seres humanos y el comercio internacional, el movimiento de los animales domésticos y silvestres (como las aves migratorias), por cambios en las prácticas agrícolas, o vehiculados por el viento.

Es esencial entender los factores que causan un incremento de la densidad de los vectores y su relación con el incremento de la transmisión de estas enfermedades para prevenir la emergencia y reaparición de más enfermedades, tan bien como para servir como base para un control efectivo (Semenza y Zeller, 2014).

Dentro de este grupo podemos diferenciarenfermedades transmitidas por mosquitos o por garrapatas.

Entre las enfermedades transmitidas por mosquitos hay que destacar las presentadas en la **tabla 5**.

Por otro lado, y con componentes epidemiológicos diferentes a las enfermedades transmitidas por vectores, hay que destacar las enfermedades transmitidas por garrapatas, enfermedades de las que sus principales representantes son las incluidas en la **tabla 6**.

Tabla 1. Enfermedades transmitidas por agua y alimentos

Grupos	Enfermedad	Agente causal	Reservorio	Fuente de contaminación de alimentos y/o agua y transmisión	Sintomatología en humanos	Referencias
Bacterias	VTEC/STEC	Vero/Shiga toxina de <i>Echerichia Coli</i>	Rumiantes principalmente	Contaminación fecal e ingestión	Enfermedad entérica y sistémica	Chattaway <i>et al.</i> , 2013; Launders <i>et al.</i> , 2013
	Listeriosis	<i>Listeria monocytogenes</i>	Mayoría de animales incluidos los humanos	Contaminación fecal e ingestión	Enfermedad entérica / sistémica/ abortos	Petersen, 2010
	Salmonelosis	<i>Salmonella enteritidis</i> y <i>typhimurium</i>	Aves y cerdos principalmente	Contaminación fecal y/o transmisión vertical al huevo (aves) e ingestión	Enfermedad entérica si no hay complicaciones	Clark <i>et al.</i> 2010; EFSA y ECDC, 2014
	Campilobacteriosis	<i>Campylobacter spp.</i>	Aves y cerdos principalmente	Contaminación fecal e ingestión	Enfermedad entérica	Little <i>et al.</i> , 2010
	Shigelosis	<i>Shigella spp.</i>	Humanos	Contaminación fecal e ingestión	Enfermedad entérica y sistémica	Kuo <i>et al.</i> , 2009; Lofdahl <i>et al.</i> , 2009
	Streptococosis	<i>Streptococcus suis</i>	Cerdos	Contacto con productos porcinos infectados	Enfermedad sistémica grave	Wertheim <i>et al.</i> , 2009
	Legionelosis	<i>Legionella spp.</i>	Ubiquitarias	Contaminación de agua e inhalación de aerosoles	Enfermedad sistémica (neumonía)	Rota <i>et al.</i> , 2013
	Brucelosis	<i>Brucella spp.</i>	Según la especie de brucella	Productos animales infectados (leche) e ingestión *	Cuadro febril inespecífico /abortos	Lynch, 2014; Molineri <i>et al.</i> , 2014
	Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>	Ubiquitarias	Alimentos contaminados con toxina e ingestión	Parálisis flácida	Hope <i>et al.</i> , 2012; Vossen <i>et al.</i> , 2012

	Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	Humanos	Contaminación fecal e ingestión	Enfermedad entérica grave	Gaudart <i>et al.</i> , 2013; Fung, 2014
	Leptospirosis	<i>Leptospira spp.</i>	Mamíferos	Contaminación por orina e ingestión	Enfermedad sistémica	Bharti <i>et al.</i> , 2003; Dupouey <i>et al.</i> , 2014
	Yersiniosis	<i>Yersinia enterocolitica</i> y <i>pseudotuberculosis</i>	Cerdos	Contaminación fecal e ingestión	Enfermedad entérica	Galindo <i>et al.</i> , 2011; Drummond <i>et al.</i> , 2012
	Fiebre Q	<i>Coxiella Burnetti</i>	Rumiantes	Productos infectados (leche) e ingestión**	Cuadro febril/abortos	Georgiev <i>et al.</i> , 2013
Virus	Hepatitis A	<i>Hepatovirus</i>	Humanos	Contaminación fecal e ingestión	Hepatitis	Vaughan <i>et al.</i> , 2014
	Norovirus	<i>Caliciviridae</i>	Humanos	Contaminación fecal e ingestión	Vómitos	Bernard <i>et al.</i> , 2013; Larsson <i>et al.</i> , 2013
Parásitos	Toxoplasmosis	<i>Toxoplasma gondii</i>	Gato doméstico y silvestre	Contaminación fecal y/o carne infestada e ingestión	Asintomática en su mayoría/ Abortos y/o malformaciones	Dubey, 2009; Flegel <i>et al.</i> , 2014
	Criptosporidiasis	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Varios	Contaminación fecal e ingestión	Asintomática/ Diarrea leve	Insulander <i>et al.</i> , 2012
	Giardiasis	<i>Giardia spp.</i>	Varios	Contaminación fecal e ingestión	Enfermedad entérica	Lal <i>et al.</i> , 2013
	Triquinelosis	<i>Trichinella spiralis</i>	Cerdos y jabalíes	Carne infestada e ingestión	Enfermedad entérica grave	Murrell <i>et al.</i> , 2013

	Echinococcosis	<i>Echinococcus granulosus</i> y <i>multilocularis</i>	Perros y zorros	Carne infestada/Contaminación fecal e ingestión	Enfermedad según la localización de los quistes	Carmena <i>et al.</i> , 2013; Grenouillet <i>et al.</i> , 2013; Thompson, 2013
Priones	Variante de Creutzfeldt-Jakob (vCJD)	Prion	Vacuno	Productos bovinos infectados e ingestión	Encefalopatía espongiforme	Collee y Bradley, 1997; Morinet, 2014

*Además, infección por contacto directo o indirecto con animales e inhalación de aerosoles.

** Sin embargo, la principal vía de infección es el contacto directo o indirecto con el feto, la placenta y fluidos del parto. Las garrapatas también pueden actuar como vectores en su transmisión.

Tabla 2. Enfermedades contagiosas o de la pobreza

Grupos	Enfermedad	Agente causal	Reservorio	Vía de transmisión	Sintomatología en humanos	Referencias
Enfermedades de transmisión sexual (ETS)	Clamidiosis	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Humanos	Sexual	Reproductivos y genitales	Herring <i>et al.</i> , 2006
	Gonorrea	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Humanos	Sexual	Urogenitales	Serra-Pladevall <i>et al.</i> , 2013
	Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Humanos	Sexual y vertical	Dérmicos y sistémicos	Gross <i>et al.</i> , 2013; Lipozencic <i>et al.</i> , 2014
Fiebres hemorrágicas	Ébola y Marburg	<i>Filovirus</i>	Murciélagos frugívoros	Contacto con fluidos y secreciones de personas/animales infectados	Enfermedades hemorrágicas graves	WHO, 2012a y 2014
	Hantavirus	<i>Hantavirus</i> (varios)	Roedores	Inhalación de aerosoles de fluidos infectados	Síndrome hemorrágico renal o pulmonar	Vapalahti <i>et al.</i> , 2003; Vaheri <i>et al.</i> , 2008
	Fiebre Lassa	<i>Adenovirus</i>	Roedores	Contacto con excrementos de roedores infectados/persona-persona	Asintomática o enfermedad multisistémica grave	Beeching <i>et al.</i> , 2010
	Difteria	Toxinas de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Humanos	Inhalación de aerosoles respiratorios y/o contacto directo con heridas infectadas	Formaciones pseudomembranosas en las mucosas	Zakikhany <i>et al.</i> , 2012; May <i>et al.</i> , 2014

Otras	Meningitis	<i>Neisseria meningitidis</i>	Humanos	Inhalación de aerosoles	Meningitis	Abio <i>et al.</i> , 2013
	Sarampión	<i>Morvillivirus</i>	Humanos	Inhalación de aerosoles respiratorios y/o contacto directo con secreciones	Exantema maculopapular	Colzani <i>et al.</i> , 2014; Maltezou <i>et al.</i> , 2013
	Paperas	<i>Paramyxovirus</i>	Humanos	Inhalación de aerosoles respiratorios y/o saliva	Inflamación de glándulas salivales	Demirci <i>et al.</i> , 2008; Le Menachet <i>et al.</i> , 2014
	Tétanos	Neurotoxina de <i>Clostridium tetani</i>	Herbívoros	Contaminación de heridas por tierra o polvo	Parálisis espástica, a menudo mortal	Kanitz <i>et al.</i> , 2012; Van Driessche <i>et al.</i> , 2013

Tabla 3. Enfermedades contagiosas producto de la globalización y el desplazamiento de poblaciones (conflictos y bioterrorismo)

Grupo	Enfermedad	Agente causal	Reservorio	Vía de transmisión	Sintomatología en humanos	Referencias
Enfermedades respiratorias	Influenza humana	<i>Orthomyxoviridae</i> (Según tipo y serotipo)	Humanos	Inhalación de aerosoles respiratorios y/o	Varia de enf. leve a grave según inmunidad y cepa	Kilbourne, 2006; Paget <i>et al.</i> , 2007; Nicoll <i>et al.</i> , 2008
	Influenza aviar		Aves silvestres	contacto indirecto de secreciones respiratorias		Abdelwhab <i>et al.</i> , 2014; Martcheva, 2014; Yuan <i>et al.</i> , 2014
	Influenza porcina		Cerdos			Janke, 2013; Tooher <i>et al.</i> , 2013; Vincent <i>et al.</i> , 2013
	Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> y <i>bovis</i>	Humanos y bóvidos respectivamente	Inhalación de aerosoles respiratorios y/o consumo de leche cruda (bovis)	Enf. respiratoria crónica	Shah <i>et al.</i> , 2007; Mueller <i>et al.</i> , 2013
	Síndrome respiratorio agudo severo (SARS)	<i>Coronavirus</i> (SARS-CoV)	Probable animal	Inhalación de aerosoles respiratorios	Enf. aguda potencialmente mortal	Cleri <i>et al.</i> , 2010
	Anthrax	<i>Bacillus anthracis</i>	Herbívoros	Exposición a esporas (carne contaminada, heridas, inhalación, uso de drogas)	Carbunco, según cutáneo o pulmonar (letal)	Barr <i>et al.</i> , 2010; Sweeney <i>et al.</i> , 2011
	Rubéola	<i>Togaviridae</i> (<i>Rubivirus</i>)	Humanos	Inhalación de aerosoles respiratorios	Eruptiva febril leve/Abortos o malformaciones congénitas	Nardone <i>et al.</i> , 2008

Otros	Varicela	<i>Herpesvirus. Virus varicela-zoster (VVC)</i>	Humanos	Inhalación de aerosoles y/o contacto con líquido de ampollas	Eruptiva febril leve, aunque puede haber complicaciones en inmunodeprimidos	Bonanni <i>et al.</i> , 2009; Pinchinat <i>et al.</i> , 2013
	Rabia	<i>Lyssavirus</i>	Cánidos salvajes y domésticos/ Murciélagos	Mordedura/herida en contacto con saliva de animal infectado	Mortal si no se recibe el tratamiento adecuado	Freuling <i>et al.</i> , 2012; Schatz <i>et al.</i> , 2012
	Hepatitis B y C	<i>Orthohepadnavirus y hepacivirus</i> respectivamente	Humanos	Contacto con sangre y fluidos infectados	Hepatitis desde leve a muy grave	Lavanchy, 2012; Koh <i>et al.</i> , 2014
	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	<i>Lentivirus</i>	Humanos	Transmisión sexual y heridas en contacto con sangre infectada	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA)	Anglaret, 2008; Diez <i>et al.</i> , 2012; WHO, 2004

Tabla 4. Enfermedades asociadas a la resistencia a antimicrobianos

Grupo	Resistencia/infección	Agente causal	Fuente y/o reservorio	Vía de transmisión	Enfermedades y/o complicaciones	Referencias
Bacterias Gram negativas	Producción de múltiples beta-lactamasas (ESBL)	<i>E.coli</i>	Tracto GI de animales y humanos	Presión selectiva, nosocomial y/o exposición con individuos colonizados	Infecciones de tracto urinario, torrente sanguíneo, piel y tejidos blandos	ECDC, 2011; Allocati <i>et al.</i> , 2013; Glasner <i>et al.</i> , 2013;
	Además resistencias combinadas de más de tres clases de antimicrobianos	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Tracto GI de animales y humanos	Presión selectiva, nosocomial y/o exposición con individuos colonizados	Infecciones oportunistas (urinarias, respiratorias, piel) en personas inmunodeprimidas	ECDC, 2011; Glasner <i>et al.</i> , 2013; Munoz-Price <i>et al.</i> , 2013
	Resistencia intrínseca a la mayoría de agentes antimicrobianos. Además de cualquier resistencia adquirida	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ubiquitaria	Presión selectiva, nosocomial y/o exposición con individuos colonizados	Oportunista. Infección en personas inmunodeprimidas	ECDC/EARS-Net, 2013; Martins <i>et al.</i> , 2013; Xu <i>et al.</i> , 2013
Bacterias Gram positivas	Resistencia a la penicilina (SpRP) y Multi-resistencia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vías respiratorias de humanos	Presión selectiva, nosocomial y/o exposición con individuos colonizados	Desde infecciones de vías respiratorias superiores a neumonía o meningitis	ECDC, 2013; Wortham <i>et al.</i> , 2014
	Meticilina-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Piel de animales y humanos	Presión selectiva, nosocomial y/o exposición con individuos colonizados	Infecciones de piel, heridas	De Kraker <i>et al.</i> , 2011; Johnson <i>et al.</i> , 2012; Nair <i>et al.</i> , 2014

	Resistencia intrínseca a amplia gama de agentes antimicrobianos y resistencias adquiridas	<i>Enterococcus faecalis</i> y <i>faecium</i>	Tracto GI de animales y humanos	Presión selectiva, nosocomial y/o exposición con individuos colonizados	Endocarditis, bacteriemia e infecciones del tracto urinario	Aznar <i>et al.</i> , 2012; ECDC/EARS-Net, 2013
--	---	---	---------------------------------	---	---	---

Tabla 5. Enfermedades transmitidas por vectores (mosquitos)

Grupo	Enfermedad	Agente causal	Vector	Reservorio y/o hospedador	Vía/s de transmisión	Sintomatología en humanos	Referencias
Enfermedades protozoarias	Malaria	<i>Plasmodium falciparum</i> y <i>vivax</i>	<i>Anopheles</i>	Humanos	Vector, agujas, transfusiones, vertical (congénita)	Enfermedad aguda o subaguda	WHO, 2006; WHO, 2007
	Leishmaniosis	<i>Leishmania infantum</i> y <i>tropica</i>	<i>Phlebotomus</i>	Perro doméstico	Vector	Forma cutánea y visceral	Killick-Kendrick, 1990; Desjeux, 2004; Dujardin <i>et al.</i> , 2008
Fiebres hemorrágicas (arbovirus)	Dengue	<i>Flavivirus</i>	<i>Aedes aegypti</i> y <i>albopictus</i>	Humanos	Vector	De enfermedad febril a fiebres hemorrágicas	Reiter, 2010b; Wilder-Smith, 2010
	Fiebre amarilla	<i>Flavivirus</i>	<i>Aedes aegypti</i>	Primates no humanos y humanos	Vector	De enfermedad febril a fiebres hemorrágicas	Monath, 1991; Reiter, 2001; Reiter, 2010b
Otros arbovirus	Chikungunya	<i>Alphavirus</i>	<i>Aedes aegypti</i> y <i>albopictus</i>	Primates no humanos y humanos	Vector	Síndrome febril de tipo gripal y eritema	Pialoux <i>et al.</i> , 2007; Grandadam <i>et al.</i> , 2011
	Zika	<i>Flavivirus</i>	<i>Aedes aegypti</i> y <i>albopictus</i>	Primates no humanos y humanos	Vector, vertical, sexual	Síndrome febril, sarpullidos, conjuntivitis. Malformaciones congénitas (feto)	OPS, 2015
	Encefalitis Japonesa	<i>Flavivirus</i>	<i>Culex</i> y <i>Aedes</i>	Cerdos, aves acuáticas, caballos y humanos	Vector	De asintomática a encefalitis	Petersen <i>et al.</i> , 2005; Ravanini <i>et al.</i> , 2012

	West Nile virus	<i>Flavivirus</i>	<i>Culex</i>	Aves; caballos y humanos (hospedadores accidentales)	Vector	Asintomática mayoría; síndrome febril a encefalitis	Campbell, 2002; Reiter, 2010a
	Fiebre del valle del Rift	<i>Phlebovirus</i>	<i>Aedes</i> *	Rumiantes domésticos y salvajes; roedores y murciélagos	Contacto directo con animales virémicos, fluidos, secreciones; vector	Síndrome febril de tipo gripal	Gerdes, 2004; Davies <i>et al.</i> , 2006
Arbovirus transmitidos por especies de <i>Culicoides</i>	Schmallenberg virus	<i>Orthobunyavirus</i>	<i>Culicoides</i>	Rumiantes	Vector y vertical	No afecta a humanos	Hoffmann <i>et al.</i> , 2011; Rasmussen <i>et al.</i> , 2012
	Lengua azul	<i>Orbivirus</i>	<i>Culicoides</i>	Rumiantes domésticos y salvajes	Vector	No afecta a humanos	Jones <i>et al.</i> , 2008; Mellor <i>et al.</i> , 2009

*Aunque el vector (*Aedes*) no es la principal vía de transmisión.

Tabla 6. Enfermedades transmitidas por vectores (garrapatas)

Enfermedad	Agente causal	Vector	Reservorio	Vía/s de transmisión	Sintomatología en humanos	Referencias
Borreliosis de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>scapularis</i> , <i>persulcatus</i> (según área)	Pequeños mamíferos y aves	Vector	Síndrome febril y eritema migrans. Puede evolucionar afectando órganos	Stanek y Strle, 2003; Randolph, 2004; Derdákóvá y Lencaková, 2005; Estrada-Peña <i>et al.</i> , 2006; Pitches, 2006
Encefalitis transmitida por garrapatas (TBE)	<i>Flavivirus</i>	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>persulcatus</i> (según área)	Pequeños mamíferos	Vector; consumo de productos contaminados; posibilidad de transmisión vertical	Fase febril y fase neurológica con encefalitis y/o meningitis	Gritsun <i>et al.</i> , 2003; Süss, 2003; Randolph, 2008
Rickettsiosis (grupo de las fiebres manchadas)	<i>Rickettsia spp.</i>	<i>Dermacentor spp.</i> , <i>Rhipicephalus spp.</i> , <i>Amblyomma spp.</i>	Animales domésticos y salvajes	Vector	Síndrome febril y erupción en piel	Fournier <i>et al.</i> , 2009; Halos <i>et al.</i> , 2010
Babesiosis	<i>Babesia spp.</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Rumiantes domésticos y salvajes y roedores	Vector; transfusión de sangre; posibilidad de vertical	Asintomática y/o tipo febril con posible evolución grave	Randolph, 2004; Uilenberg, 2006; Herwaldt <i>et al.</i> , 2003
Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (CCHF)	<i>Nairovirus</i>	<i>Hyalomma marginatum</i> principalmente	Pequeños y grandes mamíferos y aves	Vector; contacto con fluidos de animales virémicos; nosocomial	Fiebre alta, dolor muscular, dolor abdominal y vómitos	Swanepoel <i>et al.</i> , 1989; Whitehouse, 2004; Estrada-Peña <i>et al.</i> , 2007; Estrada-Peña <i>et al.</i> , 2012a

II.2. Enfermedades transmitidas por vectores

II.2.a. Impacto en la actualidad

Las enfermedades transmitidas por vectores constituyen una prioridad médica tanto en seres humanos como en animales y aunque han sido consideradas durante mucho tiempo enfermedades tropicales, podemos ver que hoy son comunes en países de clima templado, con incrementos de prevalencia muy significativos, especialmente en Europa (Beugnet *et al.*, 2009). Además, su interés e importancia se incrementa por el hecho de que la mayoría de estas enfermedades transmitidas por vectores, son enfermedades zoonóticas (Colwell *et al.*, 2001; Semenza y Zeller, 2014).

Se han descrito múltiples factores que contribuyen a explicar el impacto de las enfermedades transmitidas por vectores en la sanidad mundial. En primer lugar, los factores dependientes del hombre, tales como el aumento del comercio internacional, los viajes con mascotas durante las vacaciones, el desarrollo de actividades de ocio "al aire libre", o el aumento de viviendas individuales con jardines. A estos factores se debe añadir el desconocimiento de los riesgos vinculados al contacto con animales en general y de la vida silvestre en particular. Además, el cambio climático, que a su vez genera cambios en las poblaciones animales y en los vectores asociados a la transmisión de aquellas enfermedades (Harrus *et al.*, 2005).

II.2.a.1. Principales enfermedades transmitidas por vectores y su situación nacional e internacional

Dentro de las enfermedades transmitidas por vectores, el dengue y la malaria han sido un referente a nivel mundial formando parte de las denominadas enfermedades "tropicales".

A nivel mundial, el dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos más extendida; se estiman alrededor de 390 millones infecciones por año y el 40% de la población mundial expuesta a riesgo (Bhatt *et al.*, 2013). Por ejemplo, a través de la vigilancia de los vectores de la especie *Aedes aegypti*, el principal vector del dengue, se detectó por primera vez en Madeira, Portugal en 2005, difundiéndose a partir de ese momento de manera que en Enero 2013, la isla experimentó un brote que afectó a más de 2.100 personas, incluidos 78 casos exportados a Europa continental. El serotipo del virus identificado fue DEN-1, lo que hace pensar que pudiera provenir de Sur o Centro América (Álves *et al.*, 2013) y pone de manifiesto que el movimiento mundial de

personas y animales puede asociarse a la expansión de este tipo de enfermedades.

Otra enfermedad de importancia, la malaria, era común principalmente en zonas del sur de Europa y a pesar de que había sido eliminada casi por completo a través de las medidas sanitarias, la transmisión local ha regresado de forma esporádica a Europa en los últimos años, junto con los casos de países endémicos que siguen importándose rutinariamente en Europa a través de los viajeros. En Grecia, por ejemplo, la malaria se había eliminado en 1974, pero a partir del verano de 2009 comenzaron a aparecer casos adquiridos localmente de *Plasmodium vivax* durante los meses de verano (Zeller *et al.*, 2013). La OMS considera que 219 millones de personas se infectaron en el 2010, de los cuales 660.000 murieron, en su mayoría en África (WHO, 2012b).

El establecimiento y expansión del mosquito tigre (*Aedes albopictus*), se ha ampliado debido a las condiciones climáticas y ambientales, lo que ha llevado a que se haya establecido en numerosas regiones de Europa (Semenza y Menne, 2009). Las actividades de vigilancia han detectado que la transmisión autóctona de los virus del dengue y chikungunya por *Ae. albopictus* en Europa, está provocada por viajeros infectados que regresan de zonas endémicas (Zeller *et al.*, 2013; Cassadou *et al.*, 2014; Semenza y Zeller, 2014).

Por otro lado, el virus Zika, transmitido por *Ae. aegypti* y originario de África y Asia, surgió en la Polinesia Francesa, en septiembre de 2013 y también plantea otra amenaza para la salud por el vector *Ae. albopictus* (Wong *et al.*, 2013).

Otra enfermedad viral importante transmitida por mosquitos es la fiebre de West Nile (WNV). Se reconoció por primera vez en Europa en la década de 1950 y re-emergió en Bucarest en 1996 y Volgogrado en 1999 (Semenza y Menne, 2009). Desde entonces, varios países han experimentado brotes limitados hasta 2010, cuando Europa fue testigo de un aumento sin precedentes en el número de casos de enfermedad (Paz *et al.*, 2013).

Junto a estas enfermedades de impacto en medicina humana, cabe destacar dos enfermedades transmitidas por mosquitos con gran importancia en sanidad animal: la lengua azul y el virus Schmallenberg. Todos los brotes de estas dos enfermedades han remarcado la falta de conocimiento sobre la biología y

ecología del vector implicado, diversas especies de *Culicoides* (Koenraadt *et al.*, 2014).

Dentro de las enfermedades transmitidas por vectores, aquellas que se transmiten por garrapatas han pasado a ser un motivo más de preocupación para la Salud Pública en Europa. Así, la encefalitis transmitida por garrapatas (TBE) es endémica en Europa y debido a su importancia médica se ha incluido recientemente en la lista de enfermedades de declaración obligatoria (Amato-Gauci y Zeller, 2012). El principal vector de TBE, *Ixodes ricinus*, se encuentra ampliamente distribuido en Europa (Schuler *et al.*, 2014). La incidencia de TBE se ha visto influenciada por factores climáticos y socio-demográficos. Los cambios políticos en la década de 1990 después de la disolución de la antigua Unión Soviética, podrían haber contribuido a la transmisión de TBE en los países bálticos (Estonia, Letonia y Lituania) y en Europa oriental por el aumento de la vulnerabilidad para algunos subgrupos de población. Un estudio de casos y controles realizado en Polonia, demostró que pasar largos períodos de tiempo en bosques aumentaba significativamente el riesgo de infecciones de TBE (Stefanoff *et al.*, 2012). En Europa central, el aumento de la temperatura se ha relacionado con la expansión del virus en garrapatas a mayor altitud (Daniel *et al.*, 2009).

La borreliosis de Lyme (LB), transmitida por garrapatas, parece ser la enfermedad transmitida por vectores con mayor prevalencia en Europa con un número medio anual de casos notificados de más de 65.400 (Rizzoliet *al.*, 2011). El riesgo de esta infección está vinculado con la abundancia y la exposición a garrapatas en zonas rurales, y aspectos como la ocupación del suelo (por ejemplo, trabajos forestales y agrícolas) y actividades de ocio (por ejemplo, la caza, la recolección de setas y frutos) (Hubalek, 2009). Dado que la infección depende de la actividad de la garrapata, se observan picos agudos de LB en junio y julio, en muchos países del norte y centro de Europa, mientras que un segundo pico más pequeño se puede observar en los países del sur a finales de verano o principios de otoño. No obstante, la enfermedad se puede diagnosticar durante todo el año (Hubalek, 2009). El cambio climático puede afectar el riesgo de LB en Europa (Semenza y Menne, 2009) y ya ha sido demostrada una expansión de *I. ricinus* en latitudes más septentrionales, como Suecia (Jaenson *et al.*, 2009).

Junto a estas, el virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo (CCHFV), enfermedad transmitida por garrapatas y objeto de estudio en este trabajo, es considerado como una de las principales amenazas de enfermedades emergentes para la Unión Europea como consecuencia de una expansión de su principal vector, las garrapatas del género *Hyalomma* (Mertens *et al.*, 2013), que además son el reservorio natural del virus (Whitehouse, 2004).

La CCHF está causada por un virus del genero *Nairovirus* dentro de la familia Bunyaviridae, que posee un elevado potencial zoonótico, constituyendo la picadura de garrapatas la principal vía de infección para los seres humanos. No obstante, el contacto con fluidos corporales, tejidos o sangre de animales con viremia también representa una importante fuente de infección para los seres humanos (Swanepoel *et al.*, 1989; Gunes *et al.*, 2009).

En general, no sólo la densidad de *Hyalomma*, sino también la prevalencia del virus en las garrapatas, el paisaje geográfico y el clima en el área respectiva representan factores riesgo de infección para los humanos. Un cambio en el comportamiento humano durante los días cálidos, por ejemplo, aumento de las actividades al aire libre o un aumento del trabajo en la agricultura, también pueden conducir a un mayor solapamiento con la actividad de las garrapatas, hechos que pueden resultar en un aumento del número de picaduras y de infecciones humanas (Yilmaz *et al.*, 2009; EFSA, 2010; Gunes *et al.*, 2011).

Se han notificado infecciones humanas por CCHFV en más de 30 países de Asia, Oriente medio, sureste de Europa y África (Whitehouse, 2004). Desde 1953 hasta 2010, se han notificado alrededor de 6.000 casos humanos en el sureste de Europa: Albania, Bulgaria, Grecia, Kosovo y Turquía. En Turquía, el número de casos anuales en humanos ha aumentado en los últimos años, ya sea por un aumento en el número de infecciones o por un mejor conocimiento de los casos y una mejora en la vigilancia (Randolph y Ergönül, 2008).

En zonas endémicas la seroprevalencia en animales domésticos alcanza el 79% (Gunes *et al.*, 2009). En el suroeste de Europa, se ha podido detectar la presencia de anticuerpos en animales salvajes, como murciélagos, mediante actividades de vigilancia tanto en Francia como Portugal (Bente *et al.*, 2013). Por otro lado, la detección del virus en garrapatas en sureste de España, capturadas alimentándose en ciervos, parece indicar que dichas garrapatas infectadas hubieran sido introducidas por aves migratorias (Estrada-Peña *et al.*,

2012a). Las aves migratorias, por tanto, podrían jugar un papel fundamental en la expansión del virus en zonas donde la garrapata vector (*Hyalomma marginatum*) se encuentra presente, como es el caso del suroeste de Europa. Además, en septiembre de 2016 se confirmó el primer caso de la enfermedad en España, que supone el primer caso autóctono detectado en Europa Occidental.

II.2.b. Epidemiología de las enfermedades transmitidas por vectores. El caso del virus CCHF

Las condiciones ambientales afectan a la transmisión de estas enfermedades. La población de un vector depende de la ecología local, de manera que el ciclo de vida del agente puede ser modulado por la variabilidad del clima. La transmisión de la enfermedad puede aparecer como la correlación entre variables ambientales y la incidencia de enfermedad; estas correlaciones pueden a su vez ser utilizadas para describir la distribución geográfica del riesgo de enfermedad (Ostfeld *et al.*, 2005), diseñar sistemas de alerta temprana, o construir modelos de población de vectores (Shaman *et al.*, 2006).

En el caso de las garrapatas, cada característica ecológica, fisiológica y de comportamiento determina la probabilidad y la vía de contacto con su hospedador, así como su capacidad para sobrevivir y transmitir un patógeno. Por lo tanto, afecta directamente a su rendimiento como vector. La baja movilidad de las garrapatas hace que sean más vulnerables a las condiciones climáticas (Randolph, 1998). Al contrario que los mosquitos, que pueden alimentarse varias veces por generación, las garrapatas se alimentan sólo una vez en cada fase de su ciclo vital (larva, ninfa) antes de la muda o la oviposición (estados adultos). Las garrapatas Ixodidae por ejemplo, se alimentan en un máximo de tres hospedadores en su ciclo de vida (Kröber y Guerin, 2007). Para que una garrapata actúe como un vector, el agente patógeno debe sobrevivir a la muda de cada estadio de la garrapata. Esto significa que un agente patógeno depende en gran medida del desarrollo, la supervivencia y la tasa de reproducción de su vector, la garrapata, y de las relaciones con el ambiente (Randolph, 1998).

El virus de CCHF se mantiene en múltiples especies de garrapatas entre los diferentes estadios (larva, ninfa y adultos) y también de forma vertical transmitiéndose trans-ováricamente. En esas fases, las garrapatas necesitan alimentarse para su supervivencia y desarrollo, así como para la puesta de huevos, constituyendo esta la

forma de transmisión del virus a animales vertebrados y a personas (Bente *et al.*, 2013). Las larvas y ninfas se alimentan en pequeños mamíferos (liebres, roedores, etc.) y aves (Estrada-Peña *et al.*, 1992), mientras que las garrapatas adultas se alimentan en grandes mamíferos, como ungulados domésticos y salvajes (Ruiz-Fons *et al.*, 2006).

El virus de CCHF se mantiene en ciclos de transmisión silenciosa, asociado a hospedadores vertebrados transitorios, convirtiéndose en una infección aparente solo cuando infecta a seres humanos causando enfermedad. El virus persiste en garrapatas durante toda su vida transmitiéndose de una generación a la siguiente, es decir, actuando como reservorios de la enfermedad además de hospedadores (Bente *et al.*, 2013).

En el caso concreto del virus de la CCHF, numerosas especies de garrapatas han sido relacionadas con el virus tal y como se muestra en la **tabla 7**. Sin embargo, en muchas ocasiones se ha concluido erróneamente que algunas de estas especies eran vectores importantes de CCHFV, como consecuencia de la detección del virus en garrapatas que se estaban alimentando en hospedadores. Así pues, la detección de ARN del virus en una garrapata obtenida de un hospedador, no significa necesariamente que la garrapata es un vector competente de la infección.

Por lo tanto, para que una garrapata sea considerada como vector de un patógeno concreto, necesita de criterios específicos que lo demuestren. Estos criterios incluyen, la competencia del vector y factores biológicos y ecológicos como: rango de hospedadores, abundancia de los mismos en una región, distribución geográfica y los patrones estacionales que marcan la actividad tanto de garrapatas como de hospedadores. Cada característica biológica de un vector determina la naturaleza de su contacto con hospedadores y su habilidad para sobrevivir y reproducirse en relación con variables bióticas y abióticas. La distribución del vector, abundancia y estacionalidad son determinantes de riesgo de infección, aunque no necesariamente de enfermedad (Randolph, 1998; Goddard, 2000). Goddard (2000) consideró que, en función de estas variables, puede haber vectores primarios, que serían los principales artrópodos implicados en el ciclo de transmisión de la enfermedad, y vectores secundarios, que juegan un papel suplementario en la transmisión pero que no serían capaces de mantener la enfermedad sin vectores primarios.

Partiendo de este criterio, hoy en día se ha demostrado la circulación de CCHFV exclusivamente en 6 especies de garrapatas: una perteneciente al género

Dermacentor y cinco del género *Hyalomma*. El género *Hyalomma* parece ser el más importante en su capacidad de transmitir el virus y por tanto se califica como el vector primario del virus (Hoogstraal, 1979). Las garrapatas del género *Hyalomma* se localizan normalmente en el sur de Europa, sureste de Asia, Arabia y África siendo los ungulados domésticos y salvajes los principales hospedadores de los estados adultos, y lepidóridos y aves de estados inmaduros (ninfas y larvas). La especie *H. marginatum*, por ejemplo, es la especie de garrapata identificada en la transmisión del virus en la cuenca Mediterránea y Oriente Medio (Apanaskevich y Horak, 2008). Generalmente, se ha considerado que el grupo de especies de *H. marginatum* son garrapatas de dos hospedadores, y que el mayor riesgo para la infección humana son las garrapatas adultas de las cinco especies del grupo: *H. glabrum*, *H. isaaci*, *H. marginatum*, *H. rufipes*, y *H. turanicum* (Hoogstraal et al., 1981; Swanepoel et al., 1987; Apanaskevich y Horak 2006).

Tabla 7. Detección del virus de CCHF en las siguientes especies de garrapatas alimentándose en hospedadores.

<u>Género</u>	<u>Especie/s</u>	<u>Referencias</u>
<i>Amblyomma</i>	<i>A. variegatum</i>	Causey et al., 1970
<i>Hyalomma</i>	<i>H. aegyptium</i> , <i>H. anatolicum</i> , <i>H. asiaticum</i> , <i>H. excavatum</i> , <i>H. dromedarii</i> , <i>H. impeltatum</i> , <i>H. impressum</i> , <i>H. lusitanicum</i> , <i>H. rufipes</i> , <i>H. schulzei</i> , <i>H. scupense</i> , <i>H. truncatum</i> , <i>H. turanicum</i>	Causey et al., 1970; Williams et al., 2000; Albayrak et al., 2010; Tekin et al., 2012; Bursali et al. 2013; Estrada Peña et al., 2012a
<i>Haemaphysalis</i>	<i>H. parva</i> , <i>H. punctata</i> , <i>H. concinna</i>	Hoogstraal, 1979; Tekin et al., 2012; Hekimoglu et al., 2012
<i>Rhipicephalus</i>	<i>R. annulatus</i> , <i>R. decoloratus</i> , <i>R. appendiculatus</i> , <i>R. bursa</i> , <i>R. evertsi</i> , <i>R. guilhoni</i> , <i>R. pumilio</i> , <i>R. rossicus</i> , <i>R. sanguineus</i> , <i>R. turanicus</i>	Causey et al., 1970; Albayrak et al., 2010; Gargili et al. 2011; Tekin et al., 2012
<i>Ixodes</i>	<i>I. ricinus</i>	Albayrak et al., 2010
<i>Argas</i> y <i>Ornithodoros</i>	<i>Argas persicus</i> , <i>A. reflexus</i> , <i>Ornithodoros lahorensis</i>	Shepherd et al., 1989

La presencia y propagación de las diferentes especies de garrapatas implicadas en asociación con factores relacionados con su capacidad de supervivencia y transmisión, están detrás del aumento en la incidencia de CCHF en la última década. Así los factores antropológicos, además de la fragmentación del hábitat y el cambio climático han sido aspectos clave de esa propagación (Gray *et al.*, 2009; Welfare 2010; Estrada-Peña *et al.*, 2012b; Estrada-Peña *et al.*, 2012c). Por ejemplo, *H. marginatum* ha sido identificada recientemente en el Reino Unido (Jameson *et al.*, 2012), Alemania (Kampen *et al.*, 2007) y Países Bajos (Nijhof *et al.*, 2007).

Existen hipótesis que sugieren que la diversidad genética del virus, así como las diferentes especies de garrapatas, pueden ser explicadas mediante sus diferentes localizaciones geográficas (Yashina *et al.*, 2003).

II.2.c. Influencia climática y vegetación. Cambio climático

Muchos factores pueden influir en la introducción de nuevas especies de garrapatas o enfermedades transmitidas por garrapatas en una zona (EFSA, 2010). Gray *et al.* (2009) indican que el cambio climático ha influenciado directamente en la supervivencia, actividad y desarrollo de las garrapatas, e indirectamente mediante la modificación del tipo de vegetación.

El microclima que afecta a las garrapatas se puede definir como el compuesto por las condiciones climáticas en áreas definidas, por ejemplo, cerca de la superficie del suelo, incluyendo así la temperatura, velocidad del viento, grado de exposición, déficit de saturación y la humedad del suelo. Las variaciones en el microclima pueden aumentar o disminuir las posibilidades de supervivencia y la tasa de desarrollo de una garrapata, inducir cambios en el crecimiento de la población, la estacionalidad de su actividad y comportamiento, la susceptibilidad a los patógenos, el período de incubación y la transmisión de esos patógenos (Brownstein *et al.*, 2005; Perret *et al.*, 2000).

La medida del contenido de agua y sus pérdidas en el aire, son medidas de la capacidad de supervivencia de la garrapata, que se expresan como déficit de saturación de agua o humedad relativa (Pfäffle *et al.*, 2013). Los períodos de pre-oviposición, pre-eclosión y pre-muda, dependen de la temperatura ambiente. Por ejemplo, las temperaturas muy bajas o muy altas impiden la eclosión y el desarrollo mediante el aumento de la mortalidad (Petney *et al.*, 2011). Además, las etapas de muda de las garrapatas son muy vulnerables a las bajas temperaturas, lo que significa

que, si las temperaturas de verano no favorecen el desarrollo completo antes de la llegada del invierno, es poco probable que puedan sobrevivir a heladas en invierno (Gray *et al.*, 2009).

Las características micro-climáticas dependen directamente de las características del hábitat en el que viven las garrapatas y sus hospedadores (Gage *et al.*, 2008). Así, las hojas de las plantas modifican el microclima debajo y alrededor de ellas mediante la intercepción de la precipitación y el sombreado, que influye en la humedad del suelo. Además, amortiguan la temperatura del suelo como resultado de la sombra y la acumulación de hojarasca (Breshears *et al.*, 1998). La temperatura del suelo está directamente correlacionada con la evaporación. Por lo tanto, los hábitats más protegidos con una capa de hojarasca permanente proporcionan un microclima más constante para el desarrollo de las garrapatas. Es este microclima específico que se debe considerar cuando se habla de la supervivencia de garrapatas. El déficit de saturación y la humedad relativa también dependen del contenido de agua del suelo y el tamaño de los poros del suelo, lo que puede influir en la capacidad de las garrapatas para esconderse de la luz solar directa, por ejemplo, en ambientes desérticos (Schwarz *et al.*, 2009).

II.2.d. Influencia de la actividad antropológica en las enfermedades transmitidas por garrapatas

La actividad humana juega un papel importante en la interacción entre hombre, animales y ambiente en el que se desarrolla la garrapata y la enfermedad. El aumento de actividades al aire libre durante las estaciones cálidas, supone un aumento en el riesgo de exposición a vectores y/o reservorios de patógenos y por tanto en la posibilidad de transmisión de esas enfermedades. Un ejemplo claro lo representa la fiebre africana por picadura de garrapata, infección causada por *Rickettsi africae* y transmitida por garrapatas del género *Amblyomma*, que es común en viajeros tras actividades recreacionales como safaris o excursiones en África (Jensenius *et al.*, 2004).

Por otro lado, las actividades humanas pueden generar cambios ecológicos y/o medioambientales, influyendo de forma indirecta en la emergencia de enfermedades relacionadas con la invasión de hábitats silvestres. También la intensificación de agricultura y ganadería son algunos de los factores que contribuyen a esa transmisión y adquisición de enfermedades transmitidas por vectores. El establecimiento de nuevas zonas de riego en nuevas zonas de cultivo, favorece la expansión de vectores

y reservorios. El crecimiento de la población humana ha hecho aumentar la demanda de alimentos y con ello la intensificación de la ganadería, lo que ha supuesto invadir zonas que antes estaban ocupadas por otras especies, y por tanto aumentando las posibilidades de contacto entre diferentes especies. De la misma forma, el crecimiento poblacional hace que aumente la urbanización de zonas rurales y la deforestación lo que modifica nichos ecológicos de especies salvajes debido a la alteración de sus hábitats naturales. La fragmentación de bosques y el establecimiento de parques como zonas recreativas implican los mismos riesgos de contacto entre vectores y reservorios con los animales domésticos y los seres humanos (Varma 2001; LoGiudice *et al.*, 2003; Beugnet *et al.*, 2013). La aparición del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en el noreste de Turquía y su evolución durante el período 2002-2009, se ha debido a la formación de hábitats favorables para la garrapata vector del virus, *H.marginatum*, por cambios en el uso de la tierra para la agricultura (Hubálek y Rudolf, 2012; Randolph y Ergönül, 2008).

Por tanto, la acción antropológica del hombre y los cambios climáticos, junto con la falta de sistemas de vigilancia de vectores y patógenos, permiten la emergencia de enfermedades transmitidas por garrapatas (Wilcox *et al.*, 2012).

II.2.e. Papel de los hospedadores y reservorios

El acceso a hospedadores y la densidad de sus poblaciones son otro aspecto fundamental para el desarrollo y la supervivencia de las garrapatas. Las opciones son muchas y así, algunas especies de garrapatas, se alimentan en diferentes hospedadores incluyendo reptiles, aves y mamíferos, mientras que otras especies sólo se pueden encontrar en una especie hospedadora (Wilson *et al.*, 1991; Estrada-Peña, 2001a).

El comportamiento de los hospedadores, especialmente el movimiento de estos, facilita la dispersión de las garrapatas a nuevas áreas (Estrada-Peña, 2001b). Los pequeños mamíferos normalmente sirven como hospedadores de los estados inmaduros de las garrapatas, mientras que los grandes mamíferos sirven como hospedadores de las garrapatas adultas (Léger *et al.*, 2013). El ciervo rojo (*Cervus elaphus*) y el corzo (*Capreolus capreolus*) son dos especies comunes y bien estudiadas en Europa que a menudo son parasitadas por *I.ricinus*, *D.marginatus* y *H.marginatum* (Kiffner *et al.*, 2010). La abundancia de garrapatas se correlaciona positivamente con la abundancia de ciervos y por lo tanto las zonas con una alta

densidad de cérvidos se consideran zonas con un riesgo más alto de este tipo de enfermedades (Pichon *et al.*, 1999).

Los niveles de infección de las garrapatas dependen de la densidad de población y la susceptibilidad de los hospedadores, de su tasa de infección, de la duración de la infección y del estado inmune del hospedador (De la Fuente *et al.*, 2004). Aunque tanto hospedadores como garrapatas pueden servir de reservorios para una amplia gama de patógenos (virus, bacterias y protozoos), su potencial vector está severamente limitado por las tasas de contacto entre los hospedadores y garrapatas (Perkins *et al.*, 2003; Randolph, 2004; Pfäffle *et al.*, 2013).

II.2.e.1. Animales domésticos

Entre la gran variedad de vertebrados que pueden actuar como hospedadores para diferentes agentes zoonóticos transmitidos por vectores, las mascotas y el ganado, representan algunos de los mayores reservorios de infección humana (Chomel *et al.*, 2006).

En los países en desarrollo, las zonas urbanas y peri-urbanas densamente pobladas albergan una alta densidad de animales domésticos tales como aves de corral, cerdos y pequeños rumiantes (Foeken y Mwangi, 2000). Estos son criados en granjas privadas en pequeña escala y sirven, entre otras cosas, como fuente de alimento, ingresos y seguridad y además viven en contacto muy estrecho con las poblaciones humanas (Ghirotti, 1999).

La proximidad en el contacto con los animales de compañía, condiciona el riesgo humano de adquisición de enfermedades transmitidas por garrapatas ya que, como reservorios potenciales de varios agentes zoonóticos, pueden alterar la exposición humana a las garrapatas y a los patógenos que estas albergan (borreliosis, ehrlichiosis, rickettsiosis, fiebre de las Montañas Rocosas o TBE) (Shaw *et al.*, 2001). Sin embargo, su contribución a un mayor riesgo de infección humana también depende del ciclo de transmisión y especialmente las características de comportamiento de la garrapata (Shaw *et al.*, 2001).

II.2.e.2. Fauna silvestre

Los animales silvestres albergan muchos patógenos que pueden transmitirse a seres humanos y animales domésticos. En muchos casos, los animales

domésticos actúan como amplificadores, aunque el papel exacto en la transmisión de zoonosis de animales salvajes a humanos no está todavía claro.

La presencia de fauna salvaje infectada en un área no implica necesariamente un riesgo de zoonosis, ya que varios factores influyen en la posibilidad de que una infección sea transmitida desde animales salvajes a otra especie hospedadora, entre ellos: la intensidad de infección en el reservorio salvaje, la densidad de la población salvaje, la naturaleza de contacto entre fauna salvaje y las personas y la susceptibilidad de los seres humanos a la infección (Baneth, 2014).

En el caso de las garrapatas, las aves han sido consideradas como un riesgo potencial de diseminación de patógenos transmitidos por estas (De la Fuente *et al.*, 2015). Las garrapatas no pueden moverse a largas distancias por sí mismas, por lo cual dependen de los movimientos de unas zonas a otras de hospedadores que, como las aves, pueden volar largas distancias (Hasle, 2013). Lo mismo ocurre con los mamíferos silvestres introducidos a nuevas áreas por los humanos, como el chacal, los roedores transportados accidentalmente en barcos o camiones, o las mascotas importadas (Pietzsch *et al.*, 2006).

Algunas de las infecciones emergentes humanas transmitidas por garrapatas y conocidas actualmente, ya circulaban hace algún tiempo entre la fauna silvestre y las poblaciones de garrapatas antes de ser reconocidas como causas de enfermedad humana. Es el caso de la Borreliosis de Lyme, que circula normalmente entre roedores y en la cual los humanos o los animales domésticos son solo hospedadores accidentales y que no juegan un papel importante en la transmisión enzoótica o en la epidemiología de esta infección (Radolf *et al.*, 2012), o el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (Dobler, 2010) y el protozoo *Babesia microti* que también circulan entre roedores y garrapatas en ciclos selváticos (Leiby, 2011).

II.3. Claves en la prevención de la emergencia de enfermedades transmitidas por vectores

Las enfermedades transmitidas por vectores y especialmente aquellas en las que intervienen garrapatas, han adquirido una dimensión preocupante en la actualidad por tratarse, junto con el desarrollo de microorganismos resistentes a antibióticos, las enfermedades emergentes que más están progresando a nivel global, hecho que ha llevado a la necesidad de desarrollar estrategias de lucha que permitan su contención allí donde ya existen o a la prevención de su aparición allí donde no existen.

Su dimensión transfronteriza y el importante papel de los determinantes asociados a la supervivencia y transmisión de las garrapatas, hacen que ubicar espacialmente las enfermedades o sus factores asociados y poder anticipar los riesgos que lleva asociados su aparición sean el punto de partida de la lucha frente a las mismas. Por este motivo, las estrategias de prevención y control de las enfermedades transmitidas por vectores, tienen tres pilares fundamentales: el uso de la información geográfica como herramienta para determinar su ubicación y evolución espacial, el análisis de riesgos como pieza clave en la identificación de factores predisponentes y la vigilancia epidemiológica como método para su detección precoz y de evaluación de la eficacia de las medidas propuestas.

II.3.a. La información geográfica como herramienta de prevención y control

La aplicación de la información espacial, basada en el análisis de datos geográficos relacionados con las enfermedades, como herramienta para caracterizar la presentación de las enfermedades y la evolución de las mismas, no se consolida hasta los años 80 del pasado siglo en que los parasitólogos empiezan a considerar la importancia de las condiciones del entorno, especialmente condiciones climáticas y características del territorio como vegetación u orografía, en la supervivencia, desarrollo y propagación de los insectos como agentes responsables de enfermedades humanas (Durr y Gatrell, 2004).

En el ámbito veterinario, la incorporación del uso de esta herramienta es todavía más tardía, ya que en esa época la profesión veterinaria estaba más preocupada de desarrollar estudios experimentales que en realizar observaciones de campo, tal y como critica en su momento Schwabe, padre de la medicina preventiva veterinaria actual. No obstante, ya en los años 60 había algún precedente como el estudio de

Yeoman quien, mediante mapas de distribución de poblaciones de rumiantes, delimitaba las áreas endémicas respecto de las epidémicas en enfermedades como la de la Fiebre de la Costa Este (Durr y Gatrell, 2004).

El gran salto que se produce en los años 80 en el uso de la información espacial, viene asociado a la aplicación de los equipos informáticos en el análisis cartográfico y en el posterior desarrollo de los Sistemas de Información Geográfica (SIG) que pronto se empiezan a utilizar en el estudio de aspectos epidemiológicos de las enfermedades gracias a su facilidad de aplicación en las mismas, pues en principio bastaba con disponer de una columna con coordenadas geográficas y otras columnas con información sanitaria, para poder plasmar todo aquello en un mapa geográfico y así poder interpretar la distribución y evolución espacial de las mismas.

El otro punto clave que determinó la explosión en el uso de la información espacial es la disponibilidad de imágenes vía satélite que han permitido disponer de datos reales del entorno de gran fiabilidad, especialmente cuando se ha tratado de estudiar componentes geográficos, climáticos o incluso de biodiversidad ecológica como componentes implicados en la salud de las poblaciones.

La aplicación conjunta de la tecnología SIG y las imágenes de satélite ha tenido una progresión importante en el estudio epidemiológico de problemas sanitarios en medicina humana y posteriormente en medicina veterinaria, ámbito este último en el que su aplicación en el estudio de los brotes de Fiebre Aftosa en el Reino Unido en 2001 y en el seguimiento posterior de los programas de erradicación aplicados, acabó resultando determinante. A partir de ese momento se observa que debe de ser una herramienta integrada en programas globales (nacionales o internacionales) que es el ámbito donde sus aportaciones para la prevención son fundamentales como complemento a los programas de vigilancia y al análisis de riesgos (Durr y Gatrell, 2004).

A nivel sanitario, no hay que olvidar que la transmisión de una enfermedad infecciosa o parasitaria, sea o no una zoonosis con implicaciones en salud pública, implica la necesidad de un contacto, directo o indirecto (a través de componentes del entorno, del animal o las personas), entre la fuente de infección y la población susceptible de infectarse. Entre esas fuentes de infección y las poblaciones susceptibles, generalmente hay algo, el medio o entorno en que ambos elementos conviven y por ello, las características de ese entorno condicionan en gran medida las posibilidades de que se produzca aquel contacto. A ese nivel, la información espacial aporta datos

clave para comprender la implicación de ese entorno en el desarrollo de las enfermedades y, especialmente en el caso de las enfermedades transmitidas por vectores, permite comprender los aspectos más importantes relacionados con el papel que desempeñarán dichos vectores en ese proceso de transmisión. Así, para enfermedades donde los insectos o las garrapatas desempeñan ese papel de vectores, la información geográfica aporta datos tan significativos como puede ser la disponibilidad de vegetación favorable a la presencia de reservorios y vectores, las densidades de población de vectores de una zona o las condiciones climáticas de las diferentes áreas que facilitan la supervivencia del agente o del vector. Un ejemplo claro de su relevancia en este tipo de enfermedades lo representan los diferentes estudios realizados desde la década de los 80 en África para la caracterización y seguimiento de la tripanosomiasis (Durr y Gatrell, 2004).

II.3.b. Vigilancia de áreas y poblaciones de riesgo

De forma general, la vigilancia epidemiológica se ha definido tradicionalmente como: la "recolección sistemática continua, oportuna y confiable de información relevante y necesaria sobre algunas condiciones de salud de la población". En el entorno veterinario, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) la define dentro del Código Sanitario Internacional para los animales terrestres como todas las operaciones sistemáticas y continuas de recolección, comparación y análisis de datos zoonosarios y la difusión de información en tiempo oportuno a quienes la necesiten para tomar decisiones (OIE).

Este concepto, amplio de partida, debería desglosarse en dos diferentes según el alcance de las actuaciones que se llevan a cabo, por un lado estará el seguimiento epidemiológico (*surveillance*) que hace referencia al proceso continuado de recogida de información sobre la salud, la enfermedad y los determinantes asociados en una determinada población, es por tanto el proceso exclusivo de recogida de información, frente al concepto más específico de vigilancia que contempla el seguimiento como método para obtener la información y el uso de esa información para diseñar medidas que se aplicarán con el fin de corregir o evitar el problema sanitario observado o futuro (Noordhuizen y Dufour, 1997).

Desde esta última perspectiva, la vigilancia cumple con dos condiciones:

1. Permite conocer la magnitud y tendencias de un problema de salud.

2. Genera datos que contribuyen a diseñar los programas de control, erradicación y prevención del problema.

En cualquier caso, el punto de partida tanto del seguimiento como de la vigilancia epidemiológica es, por tanto, la recogida de información, aspecto que en el caso de muchas enfermedades enlaza con el componente espacial comentado anteriormente.

La recogida de información dentro de un programa de seguimiento o de vigilancia epidemiológica puede realizarse de forma activa o pasiva. En la primera de ellas se busca directamente la información bien mediante protocolos de diagnóstico que confirmen la presencia del proceso o bien mediante la búsqueda directa de los determinantes asociados como podría ser valorar la densidad de vectores en el caso de enfermedades transmitidas por estos. En el segundo de los casos, vigilancia pasiva, se recurre a utilizar información disponible en otros contextos diferentes al directo del estudio y obtenidos generalmente por terceros, caso de la información suministrada por ganaderos desde un punto de vista clínico o datos de condiciones del entorno procedentes de otros estudios como pueden ser la información meteorológica.

En el caso de las enfermedades transmitidas por vectores, si bien la vigilancia activa es una herramienta disponible y utilizada en casos como la que se lleva a cabo en la vigilancia entomológica de enfermedades transmitidas por insectos dentro del programa nacional de vigilancia de West Nile, es la vigilancia pasiva la que se utiliza de forma más habitual, y que tiene sentido para estudiar la implicación de factores de riesgo como el clima o la vegetación de una zona en la aparición de este tipo de enfermedades. La vigilancia pasiva es, por tanto, una pieza clave para conocer elementos que se incorporarán, a posteriori, en el diseño de programas de prevención y control de enfermedades y en diseño de modelos de riesgo.

Existen muchos ejemplos que, apoyados en la información obtenida en programas de seguimiento o vigilancia epidemiológica, han permitido identificar aspectos climáticos, de vegetación como determinantes de la aparición de enfermedades transmitidas por vectores, o que han permitido conocer la distribución y desplazamientos de las poblaciones de reservorios y vectores como elementos condicionantes de la progresión de enfermedades. Muchos de esos datos, que se han obtenido de forma pasiva en bases de datos internacionales, han llevado a diseñar estrategias de lucha frente a enfermedades con implicaciones en salud pública global como la fiebre del valle del Rift, el dengue, la encefalitis equina o el propio West Nile (Durr y Gatrell,

2004), o los trabajos realizados para determinar las principales zoonosis emergentes en Europa (EASAC, 2008).

II.3.c. El análisis de riesgo

El tercer componente encargado de aportar información fundamental en un programa de lucha frente a enfermedades transmitidas por vectores es el análisis de riesgos, especialmente en aquellos casos en que se trabaja con una perspectiva predictiva.

En capítulos anteriores se ha descrito la epidemiología de las enfermedades transmitidas por vectores como un proceso claramente dependiente de las condiciones del entorno en el que se desarrolla la enfermedad y en el que el vector es determinante, pero en el que a su vez ese vector y por tanto, la progresión de la enfermedad, depende claramente de los factores ambientales de ese entorno y elementos biológicos que limitan la supervivencia del vector, ya sea insecto o garrapata.

El concepto de riesgo es amplio, pero desde la perspectiva sanitaria se define como: la probabilidad de que un evento sanitario ocurra (enfermedad) y la estimación de la magnitud de sus efectos negativos sobre la salud (humana o animal), el ambiente, la economía y el comercio. El riesgo es un concepto que define un potencial peligro en el futuro y con esa premisa solo se puede ESTIMAR no medir (OIE, 2004).

Desde el punto de vista operativo, el análisis de riesgo es un proceso complejo que implica varias etapas y cuyo resultado final es la valoración, cualitativa o cuantitativa, de la magnitud de asociación entre una serie de factores y la aparición de una enfermedad y sus consecuencias en la población, para, a partir de esa valoración, definir las medidas que resultan más adecuadas de instaurar para evitar que la enfermedad aparezca o llegue a tener impacto en la población.

Las etapas que contempla un análisis de riesgos incluyen: identificación del peligro, etapa que lleva a definir la(s) enfermedad(es) que pueden aparecer y los factores que potencialmente están asociados a las mismas (factores de riesgo); La evaluación del riesgo, que define la probabilidad de que la enfermedad ocurra y de que tenga consecuencias para la población; La gestión del riesgo, que supone el establecimiento de las medidas correctoras para reducir esa magnitud del riesgo evaluado; La comunicación del riesgo, o proceso de difusión de la información relativa a los riesgos existentes y a las medidas para corregirlos.

En las enfermedades transmitidas por vectores, uno de los principales componentes que debe analizarse a este nivel es la probabilidad de que aquellos vectores puedan sobrevivir en un determinado entorno poblacional y el riesgo de que a partir de ese momento puedan difundirse. Por tanto, el análisis de riesgo de los determinantes que afectan a la vida y evolución de los vectores es fundamental a este nivel, la introducción en esos análisis de los datos climáticos, la orografía del terreno, la vegetación o las densidad de poblaciones animales, tanto domésticas como silvestres que pueden ser reservorios de enfermedad y fuente de alimentación de los vectores, junto con elementos de comportamiento humano y animal, forman parte de la información que determina los modelos de riesgos de enfermedades transmitidas por insectos o por garrapatas.

Así, utilizando el análisis de riesgos como herramienta básica se han realizado modelos de predicción de enfermedades transmitidas por vectores como la fiebre del valle del Rift en el océano Índico (AFSSA, 2008) o el análisis de riesgos de evolución de enfermedades transmitidas por garrapatas en la Europa mediterránea. Resulta evidente que, para poder desarrollar el análisis de riesgos considerando esos factores, la interacción del análisis de riesgos con las dos herramientas indicadas anteriormente, análisis de información espacial y vigilancia epidemiológica, es fundamental, ya que serán las responsables de, por un lado aportar la información necesaria para la identificación de los peligros y la evaluación del riesgo, y por otro lado, introducen la posibilidad de seguir la evolución de los riesgos que se ha predicho con el análisis y la efectividad de las medidas propuestas.

De aquí se deduce la necesidad de conocer y trabajar de forma integrada con las tres herramientas a la hora de diseñar estrategias de prevención y control de enfermedades, infecciosas o parasitarias, transmitidas por vectores. Un ejemplo claro en España, es el estudio de riesgo de introducción de dengue llevado a cabo por el centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias del ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica>).

II.3.d. Particularidades de la lucha frente a garrapatas

El desarrollo de nuevas sustancias acaricidas se orienta básicamente al control de las garrapatas en los rumiantes. Su estado actual ha sido adecuadamente revisado por Taylor (2001) quien indica que, la mayor limitación es el número de lugares diana identificados. Sin embargo, los mayores esfuerzos en la investigación de la actuación de los acaricidas se centran en la comprensión de los mecanismos de resistencia. Se

han publicado numerosos estudios enfocados sobre las esterasas y la acetilcolinesterasa, como principales enzimas responsables de la aparición de resistencias a los organofosforados y los piretroides sintéticos (Guerrero *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2003). Estos estudios, aunque de interés, han despertado un número de cuestiones. Por ejemplo, Temeyer *et al.* (2003) han mostrado el bajo porcentaje de identidad de las secuencias génicas de tres supuestas acetilcolinesterasas de *Rhipicephalus microplus*, y plantea la hipótesis de si los genes han sido correctamente identificados. En segundo lugar, el interés de estas investigaciones se centra en desarrollar un rápido y acertado diagnóstico de las resistencias en las poblaciones de garrapatas de los rumiantes. Pero la aplicación de estas técnicas en el campo, en lugar de en el laboratorio, es todavía muy compleja. Incluso más complejo es traducir la identificación de la resistencia a un programa de manejo que el ganadero pueda desarrollar. En resumen, no existe una estrategia racional en la que se puede basar el uso continuado de los acaricidas químicos (Kemp *et al.*, 1999).

Como resultado de la situación descrita en las líneas precedentes, se han desarrollado diversas estrategias vacúnales (Willadsen, 2004). Sin embargo, y tras las primeras experiencias de vacunación desarrolladas sobre antígenos "ocultos" (revisadas por Willadsen, 2004) se ha comprobado que es necesario un amplio conocimiento de la genómica de las garrapatas para continuar en el desarrollo de las estrategias vacúnales. Hasta la fecha, aún no se conoce el genoma completo de ninguna especie de garrapata, principalmente por problemas de financiación, y porque se estima que su tamaño puede ser incluso el doble que el del genoma humano. Esto tendría un impacto extraordinario en el estudio de la expresión de los genes de la garrapata, con objeto de proceder a su bloqueo mediante experimentos en el laboratorio y comprobar su capacidad de control (Nene *et al.*, 2004). Por otro lado, los datos de proteómica de las garrapatas contribuirían de forma sustancial a la predicción de lugares de actuación de las vacunas mediante experimentos *in silico*. Hasta el momento, el éxito en obtener estas tecnologías es decepcionante. El mayor impedimento es el escaso conocimiento acerca de cuál puede ser una buena diana para una vacuna (Willadsen, 2004). Cualquier aproximación genómica podría producir una serie de antígenos candidatos, en lugar de una diana específica (Aljamali *et al.*, 2003) aunque las modernas técnicas genómicas, posiblemente, cambien el panorama.

III. MÉTODOS

III. MÉTODOS

III.1. Estructura y organización del método de trabajo

Para llevar a cabo la valoración del impacto que la tendencia del clima del último siglo ha tenido sobre el ciclo vital de la garrapata *H. marginatum* en función de las diferentes regiones biogeográficas de Europa, se ha estructurado un flujo de trabajo basado en seis puntos básicos:

- Recopilación bibliográfica de los datos relativos a la distribución de *H. marginatum* en la región Mediterránea.
- Confección de un modelo que evalúa la probabilidad de presencia de la garrapata, basado en la distribución conocida de *H. marginatum*. Este modelo no calcula el impacto del clima sobre las diferentes fases del ciclo vital, pero compara las condiciones climáticas de las zonas en las que *H. marginatum* ha sido colectada y constituye uno de los pilares sobre los que se apoya la evaluación de riesgos.
- Elaboración de un modelo del ciclo vital, confeccionado a partir de colonias de laboratorio, sometidas a diferentes condiciones de temperatura y humedad, que evalúa y cuantifica la acción de ambas variables sobre el desarrollo y la mortalidad de cada estadio, en muda o sin alimentar.
- Evaluación multi-criterio, que analiza cada porción del territorio geográfico y proporciona una categoría de idoneidad del clima según la presencia real del parásito, su probabilidad modelada de presencia y los datos derivados de los procesos vitales.
- Estudio de la tendencia del clima y de sus efectos sobre el ciclo de *H. marginatum*, disgregado por regiones biogeográficas e intervalos de tiempo, para conocer el alcance del impacto del clima sobre la supervivencia de la garrapata.
- Evaluación de riesgos para determinar el impacto de la tendencia del clima usando los datos anteriores y la carga ganadera (como medida de la abundancia de hospedadores) de cada porción del territorio geográfico sobre la posible presencia de *H. marginatum*.

III.2. Revisión bibliográfica de la distribución histórica de *Hyalomma marginatum* y cálculo de la probabilidad de distribución

El primer paso del proceso, detallado al inicio de esta sección, consistió en averiguar la posible extensión geográfica de *H. marginatum*. Aunque existen registros detallados del parásito en el territorio considerado, no son datos geográficos homogéneos (de áreas concretas). Es decir, no existen registros de la garrapata en grandes extensiones del territorio, lo cual puede ser debido a la ausencia del artrópodo, o a que nunca se han muestreado las zonas en las que no ha sido mencionada. Normalmente, los registros negativos (la ausencia del parásito) no se publican, y por lo tanto es imposible tener una idea cabal de la zona realmente colonizada por la garrapata (Estrada-Peña *et al.*, 2016).

Estos problemas pueden ser solucionados mediante el uso de los llamados modelos correlativos. Se trata de algoritmos que parten de los registros conocidos de una especie y de una serie de variables que definen el hábitat de la garrapata. Los algoritmos procesan la información entre los dos grupos de datos (registros y variables) y proporcionan una probabilidad sobre la existencia de la garrapata en cualquier punto del territorio considerado. Es decir, estos modelos son geográficos (o espaciales), probabilísticos y no tienen en cuenta las diferentes fases del ciclo vital de la garrapata (ver punto 4). Los modelos correlativos han sido ampliamente usados en la literatura sobre la distribución de especies de animales y plantas (Peterson y Soberón, 1999) y, como cualquier modelo, tienen una serie de ventajas e inconvenientes (Soberón y Nakamura, 2009). En primer lugar, un bajo número de registros de la especie a modelar proporciona al algoritmo una información errónea acerca de la distribución real de la especie. En segundo lugar, consideran la presencia del organismo de forma general, sin proporcionar ninguna información acerca de los distintos procesos de su ciclo vital. Sin embargo, son extraordinariamente útiles para estimar la posible área de distribución de un organismo (Leibold, 1996).

En nuestro caso, hemos utilizado 468 registros de *H. marginatum*, recopilados por Estrada-Peña *et al.* (2013a), junto con un algoritmo de entropía máxima, llamado MaxEnt (Elith *et al.*, 2011), que está considerado como uno de los más potentes cuando la información sobre la distribución del organismo a modelar está sesgada (Elith *et al.*, 2009). Como variables independientes que expliquen la distribución de *H. marginatum*, hemos utilizado solamente aquellas relacionadas con el clima. Siguiendo algunas conclusiones ya publicadas (Estrada-Peña *et al.*, 2015) no hemos utilizado

datos de clima interpolado, debido a los problemas estadísticos internos que presentan. Estos problemas, conocidos como auto-correlación espacial, deforman gravemente los resultados del modelo. Por ello, hemos utilizado una colección de datos climáticos procedentes de la serie de satélite MODIS (Estrada-Peña *et al.*, 2014a) y que se encuentran a disposición pública como fondos del proyecto europeo ANTIGONE (<http://antigonefp7.eu>). Estos datos contienen información acerca de la temperatura y de la vegetación, a una resolución de 0.25°, para toda Europa y norte de África, y abarcan el periodo comprendido entre los años 2000 (lanzamiento de los satélites) y 2014. Se han utilizado los datos medios, mínimo y máximo del periodo considerado. Esto significa el uso de 6 variables para explicar la distribución de la garrapata: temperatura media, mínima y máxima, e índice de vegetación medio, mínimo y máximo. Se considera que el uso de demasiadas variables independientes conduce a la "inflación" de los resultados del modelo, proporcionan sobreestimaciones de la probabilidad de existencia de la garrapata. Para obtener el modelo correlativo se utilizaron los parámetros de ajuste que se han publicado como óptimos para este tipo de problemas (Estrada-Peña *et al.*, 2014a, 2015) y que, dentro de los condicionantes que implican el uso de un modelo probabilístico, proporcionan el menor error.

El resultado del modelo es una superficie que cubre todo el territorio geográfico, con la probabilidad de que existan poblaciones permanentes del parásito en cada uno de los puntos de la imagen. Estos resultados se utilizarán más adelante, junto con los datos reales de presencia, y con los datos de la fisiología del parásito (ver punto 4) para desarrollar la evaluación multi-criterio de clasificación del territorio y evaluar el impacto de la tendencia del clima en las posibilidades de colonización de nuevos territorios por la garrapata.

III.3. Datos climáticos

Los datos climáticos se obtuvieron de la Unidad de Investigación del Clima (CRU, Universidad de East Anglia, Reino Unido). Estos incluyen temperatura diaria mínima y máxima, humedad relativa, precipitación y vapor de agua, y la duración de horas luz. Los datos fueron recogidos de estaciones climáticas e interpolados a un marco temporal y espacial común (Mitchell y Jones, 2005). Los datos completos fueron descargados desde la dirección <https://crudata.uea.ac.uk/cru/data/hrg/> (acceso, Diciembre de 2014).

El conjunto de datos consiste en un soporte de información climática que cubre todo el mundo con una resolución temporal de un mes y una resolución espacial de 10

minutos, base de datos de la que hemos extraído aquellos que hacían referencia al área geográfica de nuestro estudio. Para este estudio, se seleccionó un territorio que se extendía entre los 69°N - 10°W y 31°N -49°E, que cubre Europa. Se trata de los territorios donde la garrapata de estudio (*Hyalomma marginatum*) se puede encontrar normalmente en la Cuenca Mediterránea (Estrada-Peña *et al.*, 2011). Este enfoque del estudio en el Mediterráneo es debido a la posibilidad de expansión de la garrapata desde el norte de África (Nijhof *et al.*, 2007, Hasle *et al.*, 2009, Hornok *et al.*, 2012). No ha sido posible incluir en el territorio de estudio la región del norte de África, territorio en el que es conocida la presencia de esta garrapata, pero para el que se carece de la adecuada información biogeográfica.

En la **figura 1A** se muestra el territorio cubierto por el estudio. Históricamente, *H. marginatum* se ha encontrado en el territorio coloreado (Estrada-Peña y Venzal, 2007). Los datos de clima obtenidos anteriormente desde CRU, se gestionaron posteriormente con una clasificación jerárquica del paisaje europeo (LANMAP, Mucher *et al.*, 2010). Estos autores propusieron una clasificación basada en la vegetación dominante, el uso del suelo y el tipo de roca madre, que produce un total de más de 14,000 categorías diferentes con una resolución máxima de 11 km². El uso conjunto de ambas bases de datos produce un aumento de la resolución y permite la utilización de categorías en el manejo de la información (**figura 1B**).

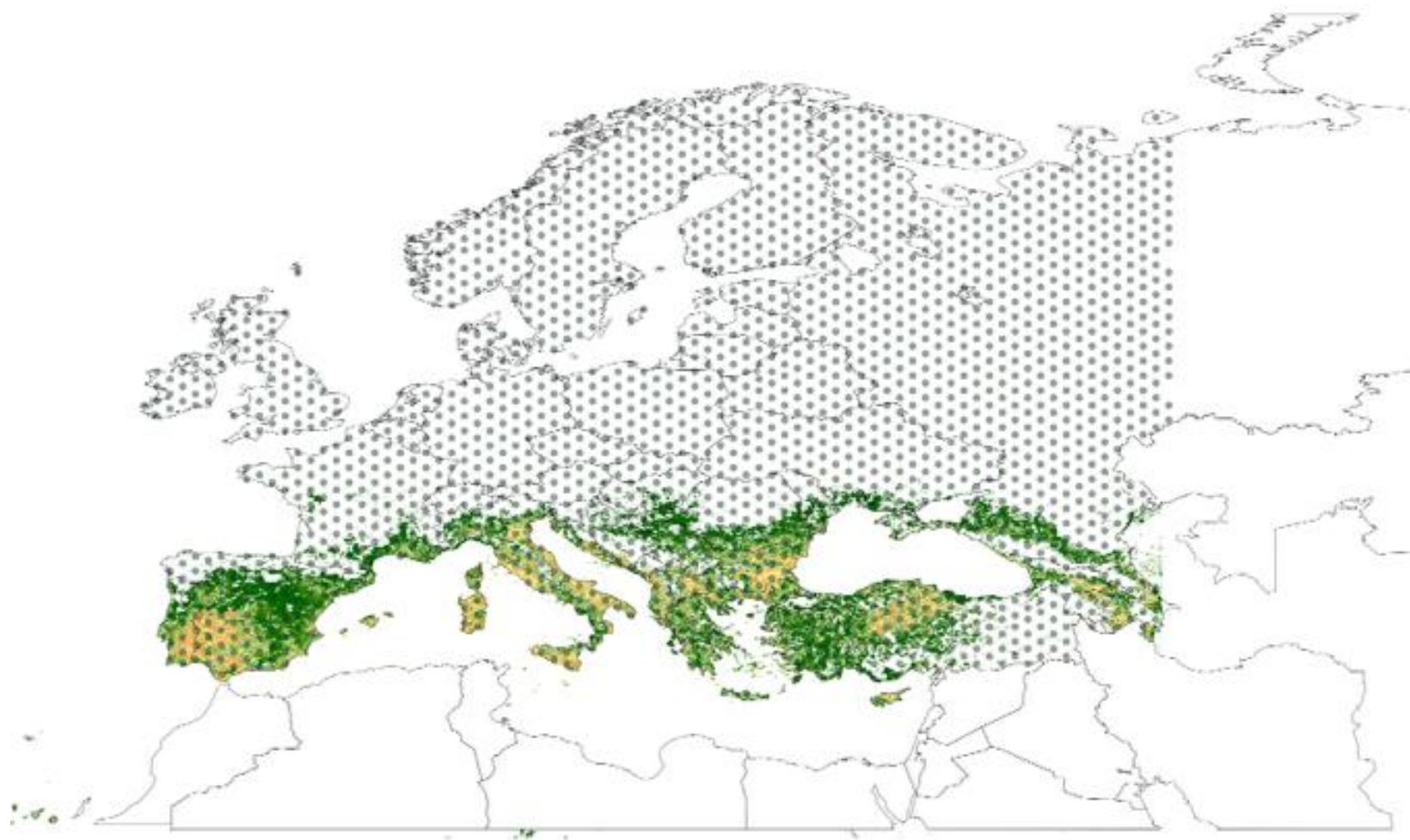


Figura 1A. Mapa que cubre el territorio de estudio y la zona coloreada representa las zonas donde *Hylomma marginatum* ha sido encontrada históricamente

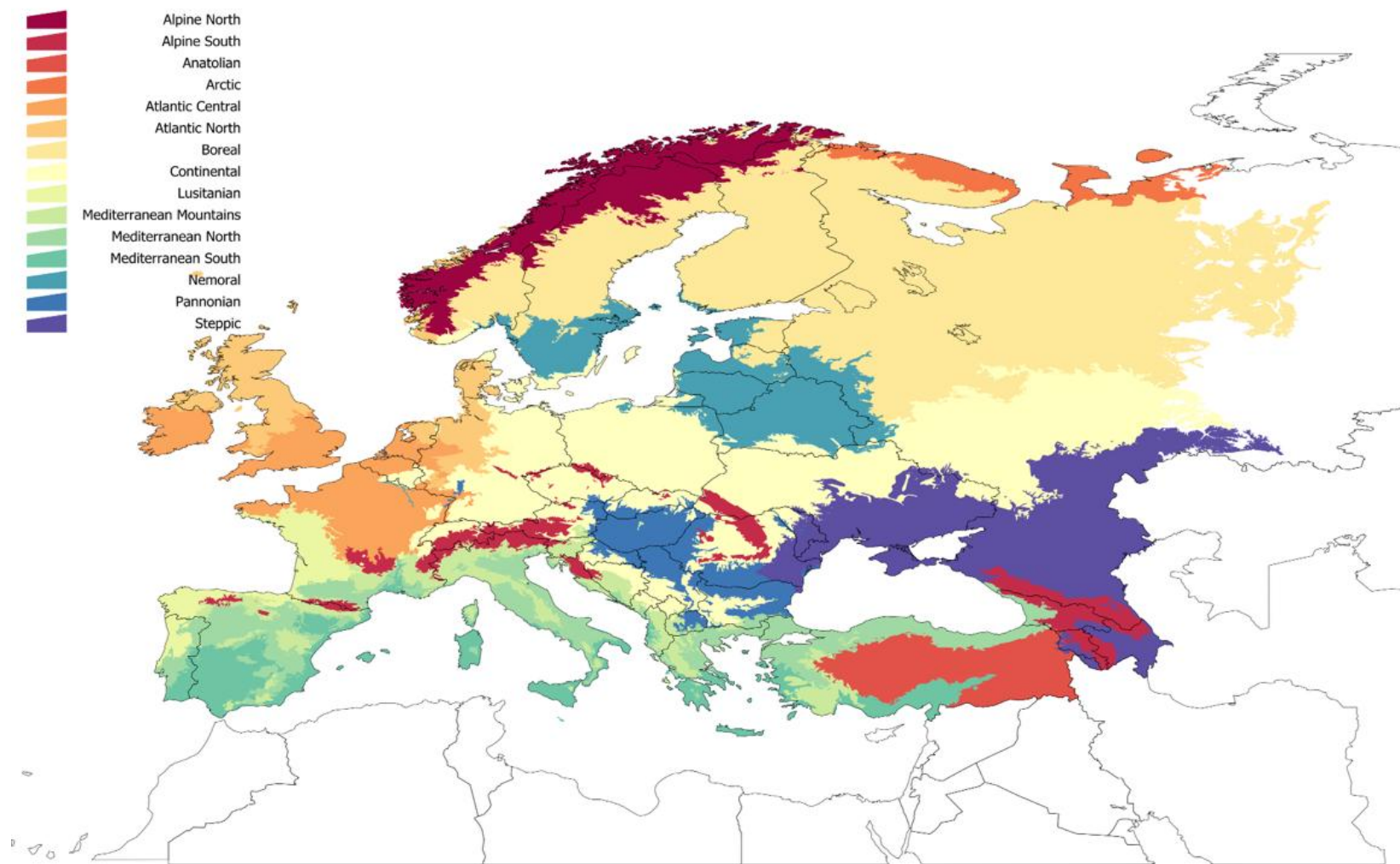


Figura 1B. Representación geográfica de la división del territorio en dominios climáticos según la clasificación LANMAP.

III.4. Modelado del ciclo vital de *Hyalomma marginatum*

El segundo elemento de trabajo fue la realización de un modelo del ciclo vital de *H. marginatum* basado en resultados de trabajos previos y que calcule los procesos fisiológicos de muda y mortalidad. El modelo usado está basado en uno ya existente que calcula el ciclo de vida de *H. marginatum* en sus términos más simples posibles (Estrada-Peña *et al.*, 2011). Para ello, se consideraron las tasas de desarrollo entre estadios como oviposición, incubación y muda ninfa-adulto, junto con las tasas de mortalidad específicas para cada estadio del ciclo vital (búsqueda de hospedador o vida libre, alimentación y repleción). En el modelo por tanto se expresa la probabilidad de que las garrapatas puedan avanzar al siguiente estadio en su ciclo, así como la mortalidad asociada a ese evento del ciclo de vida. En suma, se trata de evaluar el "éxito" de una fase del ciclo, ponderando la velocidad con la que se produce y la mortalidad derivada de la misma.

El modelo del que se partió para el trabajo se desarrolló usando colonias de *H. marginatum* mantenidas en condiciones experimentales para definir los parámetros básicos que indican las tasas de desarrollo y mortalidad. La colonia de garrapatas que se utilizó para el estudio, fue formada por una población de 168 individuos adultos, los cuales se obtuvieron de diferentes localizaciones en España, Túnez, Italia y Marruecos. Para el mantenimiento de esta población experimental de *H. marginatum* se usaron conejos de raza Neozelandesa albina como fuente de alimento. El desarrollo y mortalidad de la población de garrapatas se calcularon usando diversas condiciones de temperatura (T^a) y déficit de evaporación de agua (VD). La temperatura variaba entre 2°C y 32°C en intervalos de 5°C y el déficit de vapor de agua entre 2 y 26 hectopascales (hP) en intervalos de 3 hP. Estas variaciones incluyen un rango de condiciones experimentales que, en algunos casos, pueden no coincidir en situaciones de campo.

Los datos para estimar la duración de la pre-oviposición, oviposición, incubación y muda fueron calculados en combinación con las variables ambientales anteriores. La mortalidad y desarrollo fueron evaluados diariamente y todos los datos fueron usados para formar ecuaciones lineales que describen los efectos de la temperatura y el déficit de vapor de agua en el desarrollo y mortalidad de los estados en desarrollo además de la supervivencia de los estados libres (Estrada-Peña *et al.*, 2011; Bosch *et al.*, 2012). Las ecuaciones que describen cada proceso del ciclo de vida de *H. marginatum* se muestran en la **tabla 8**.

Tabla 8. Ecuaciones usadas para calcular las tasas de desarrollo y mortalidad de los estados en desarrollo y las tasas de supervivencia de los estados de vida libre. Todas las ecuaciones fueron ajustadas y validadas por Estrada-Peña *et al.* (2011). Para cada ecuación, T es temperatura en °C y VD es un promedio de déficit de hídrico en mm.

<u>Ecuaciones para las tasas de desarrollo</u>	Tp, To, Ti y Tm (en días)
Pre-oviposición: $Tp = 50.775 - 1.0728T - 0.229VD$	
Oviposición: $To = 66.19 - 1.5638T - 0.179VD$	
Incubación: $Ti = 59.7 - 1.151T - 0.1014VD$	
Muda de ninfas a adultos: $Tm = 192.23 - 6.054T + 0.258VD$	
<u>Ecuaciones para las tasas de mortalidad en las etapas en desarrollo</u>	Mortalidad en %
Hembras: $Mf = 19.32 + 1.212T - 0.16VD$	
Huevos: $Me = 108.325 - 3.848T + 1.414VD$	
Ninfas: $Mn = 51.4786 + 1.525T - 0.22VD$	
<u>Ecuaciones para las tasas de supervivencia en las etapas de vida libre</u>	Tasas de supervivencia (en semanas)
Larvas: $MI = 16.1 + 0.814T - 0.21VD$	
Adultos: $Ma = 14.3 + 0.792T - 0.14VD$	

No obstante, este modelo no tiene en cuenta la densidad de las garrapatas, ya que esta depende de la abundancia de hospedadores (Estrada-Peña *et al.*, 2014b). Este estudio se centra en los efectos esperables debido a la tendencia del clima en un gran territorio geográfico. Dado que la abundancia de hospedadores es un fenómeno local (por ejemplo, concentración de grandes ungulados en zonas protegidas) no puede ser evaluada de forma homogénea para todo el territorio considerado. Aun así, es importante destacar que la abundancia de una garrapata en un territorio es el resultado de complejas interacciones entre componentes bióticos y abióticos del ecosistema, del cual el clima es solo una parte (Odgen *et al.*, 2008; Randolph, 2009; Gray *et al.*, 2009). En resumen, esta parte de los métodos está orientada a calcular, de forma cruda, los valores fisiológicos del ciclo vital de la garrapata, que se unen al modelo espacial desarrollado como se menciona en el punto 2. Los dos modelos, por separado, no pueden ser aplicados independientemente, pues el modelo correlativo

proporciona solamente una probabilidad de existencia de poblaciones permanentes, y el segundo no puede aplicarse al territorio geográfico debido a su escasa resolución espacial. Ambos deben de usarse conjuntamente (Estrada-Peña y Venzal, 2007).

III.5. Aplicación del modelo, clasificación del territorio y cálculo de la tendencia del clima y sus efectos sobre la garrapata

Las ecuaciones descritas anteriormente se aplicaron para obtener las tasas de desarrollo y mortalidad en el periodo de tiempo comprendido entre los años 1901 y 2009, usando los datos climáticos de CRU en el territorio de estudio. Estas ecuaciones proporcionan datos diarios de desarrollo y mortalidad. Sin embargo, y debido al largo periodo de tiempo considerado y la extensión de la zona de estudio, los datos se obtuvieron a partir del clima medio en periodos de 10 días, para calcular después una media anual. Es importante recalcar este procedimiento: si se realiza un único cálculo con los valores climáticos anuales, los resultados son distintos que si se toman pequeños periodos de tiempo (10 días) y después se procede a obtener la media anual. El segundo procedimiento es biológica y estadísticamente más sólido, y es el que se ha seguido aquí. Los índices calculados incluyen el desarrollo medio anual (DR), la mortalidad de los estadios en desarrollo (MRD) y la supervivencia de los estadios en vida libre (SRQ).

Con el propósito de examinar la tendencia de los datos obtenidos para el "éxito" del ciclo vital de *H. marginatum* se realizó una división geográfica del territorio y una división temporal del periodo de estudio. La primera intenta averiguar si la biogeografía de un territorio está asociada a diferentes impactos de la tendencia del clima sobre el ciclo de *H. marginatum*. La segunda, comprueba si han existido periodos en el intervalo entre los años 1901 y 2009 en los que los cambios en el éxito del ciclo vital de la garrapata han sido significativamente diferentes. Para la desagregación temporal, se verificó si los valores de DR, MRD y SRQ eran distintos en los intervalos de tiempo incluidos entre los años: 1901-1922, 1923-1944, 1945-1966, 1967-1988 y 1989-2009.

La disgregación del territorio se realizó en dos partes. En la primera, se comprobó si los valores de DR, MRD y SRQ eran significativamente diferentes en el área históricamente considerada libre de *H. marginatum*, en comparación con la zona en la que se ha venido señalando de forma continuada durante los últimos 30 años. Estas dos divisiones geográficas, que llamamos zona positiva (ZP) y zona negativa (ZN) se

han tomado de los datos de la literatura mencionados anteriormente, y se han extrapolado a todo el territorio de estudio aplicando el modelo de colonización mencionado en el punto 2. Para cada periodo de tiempo, se compararon las diferencias significativas entre todas las cuadrículas incluidas dentro de cada una de las zonas, que conformaban los dos grupos de disgregación geográfica, usando un ANOVA.

La segunda disgregación espacial fue desarrollada de acuerdo a los dominios ecológicos del territorio de destino (LANMAP, Mùcheret *al.*, 2010). Dado que LANMAP es una clasificación jerárquica de los paisajes de Europa, cuenta con 350 categorías en el nivel más detallado, lo que complica el análisis estadístico y la obtención de conclusiones. Debido a que algunas zonas en el nivel de resolución máximo pueden ser muy pequeñas, es posible que contengan pocos datos de clima (en el sentido espacial) y por lo tanto puede desviar los resultados del análisis. Se decidió pues trabajar con el primer nivel de la jerarquía, que define las grandes áreas biogeográficas incluidas en la **figura 1B**. Como se ha mencionado anteriormente, la clasificación LANMAP está disponible exclusivamente para el territorio europeo, por lo que esta disgregación espacial solamente ha podido llevarse a cabo en la zona europea de distribución de *H. marginatum*. Aunque existen otras clasificaciones biogeográficas para todo el territorio de estudio, ninguna es tan precisa ni goza del mismo nivel de consenso entre la comunidad de especialistas como LANMAP. Además, es imposible conseguir una clasificación sintética de todo el territorio fusionando los datos de LANMAP con otros datos que existan para el norte de África, pues los métodos de creación de las categorías no coinciden. En ambas disgregaciones, las tendencias de cambio de cada proceso fisiológico de *H. marginatum* se interpretaron en los cinco periodos de tiempo definidos entre 1901 y 2009. El objetivo fue capturar los datos de desarrollo, mortalidad y supervivencia y derivar un ranking de los efectos del clima sobre la garrapata en cada periodo.

Para llevar a cabo un análisis de riesgo, que desarrollaremos en el capítulo final, y evaluar correctamente la tendencia del ciclo vital de *H. marginatum* en el territorio de referencia, es preciso primero clasificar el territorio mediante una variable cualitativa que sintetice los datos del ciclo vital. Para ello se utilizó un análisis discriminante con el que poder interpretar los valores del ciclo de vida de *H. marginatum* usando los rangos de valores de DR, MRD y SRQ, su presencia o ausencia real (según las referencias bibliográficas) y los valores del modelo correlativo desarrollado en el punto 2. El número óptimo de categorías fue confirmado usando el criterio de Akaike (1973) como

se muestra en la **tabla 9** y con el que se obtuvieron cinco categorías: desde 1 (máxima aptitud de la garrapata, mayor probabilidad de presencia) a 5 (mínima aptitud, mayor probabilidad de ausencia).

Tabla 9. Clasificación de las zonas geográficas en 5 categorías según su presencia/ausencia real, la idoneidad climática obtenida mediante un modelo correlativo, las tasas de desarrollo (DR), mortalidad (MRD) y supervivencia (SRQ) de *H. marginatum* en el territorio de estudio.

Categoría	Presencia/Ausencia	Idoneidad climática (correlación)	Tasas de desarrollo (DR)	Tasas de mortalidad de los estados en desarrollo (MRD)	Tasas de supervivencia de los estadios libres (SRQ)
1	+	>80	18.7 ± 1.4	22.6 ± 0.7	70 ± 11
2	+	40-80	14.7 ± 1.2	24.3 ± 0.6	51 ± 11
3	-	10-40	11.4 ± 0.8	25.7 ± 0.6	29 ± 17
4	-	1-10	9.0 ± 0.8	26.8 ± 0.4	16 ± 15
5	-	>1	5.8 ± 1.1	27.9 ± 0.4	7 ± 5

Las categorías 1 y 2 corresponden a aquellas zonas donde las garrapatas han sido encontradas y además se corresponden con variables de clima que son adecuadas desde un punto de vista correlativo. Es interesante destacar que estas categorías, que a priori son las más adecuadas para la existencia permanente de poblaciones de la garrapata, se correlacionan altas tasas de desarrollo y supervivencia de los estadios libres y bajos valores de mortalidad en las mudas. Aquellas zonas donde nunca se ha encontrado *H. marginatum* están clasificadas en las categorías 4 y 5. Además, se corresponden con zonas donde se detectan los valores mínimos del modelo correlativo. Por último, la categoría 3, representa aquellas zonas donde podrían existir poblaciones de *H. marginatum*, pero que se encuentra en su límite fisiológico. Se pueden considerar estas como "zonas frontera", en las que las características de presencia/ausencia pueden cambiar en un corto intervalo de tiempo.

III.6. Aproximación a la evaluación de riesgo

En esta fase del estudio, se procedió a detectar las áreas donde se registraron los mayores cambios en el ciclo fisiológico de la garrapata, como consecuencia de las variaciones del clima en los periodos de tiempo considerados, y que se superponen con zonas de gran disponibilidad de hospedadores. Además, si estas áreas se solapan espacialmente con territorios de gran disponibilidad de hospedadores, se debe esperar un mayor riesgo, tanto por la presencia de hospedadores para las garrapatas

(aumentando su densidad) como para la circulación de patógenos vehiculados por el artrópodo.

Por tanto, esta evaluación tiene dos pasos básicos: exposición y vulnerabilidad. La exposición se interpreta como la idoneidad del clima para la garrapata, por tanto, la exposición de un territorio es mayor cuanto mayor es la aptitud de la garrapata al clima en dicha zona. Hay que aclarar que la exposición puede ser óptima en zonas donde no existen hospedadores adecuados para la garrapata, pero estas áreas no serán aptas para la colonización y el crecimiento positivo de las garrapatas por la falta del componente biótico (hospedador) de su ciclo de vida.

Por otra parte, la vulnerabilidad es proporcional a la disponibilidad (presencia y abundancia) de hospedadores vertebrados en los que alimentarse y que permitan el desarrollo de la garrapata: la vulnerabilidad depende de la presencia y abundancia de hospedadores vertebrados sobre los que se alimentan las poblaciones de la garrapata. Es por ello, que incluso en los casos de un clima adecuado, las garrapatas no pueden persistir en ausencia de hospedadores, los cuales que son determinantes para su desarrollo. En el caso concreto de *H.marginatum*, los datos empíricos (Gale *et al.*, 2010) indican que los rumiantes son los hospedadores de elección para las garrapatas adultas y se considera la densidad de los rumiantes domésticos como el factor que regula la vulnerabilidad en el territorio de destino. Los datos sobre la densidad de ungulados domésticos en el territorio de destino se encuentran disponibles en el documento de la FAO ("Gridded distribution of livestock in the World") y los mapas están disponibles a una resolución de 1 km² (<http://www.fao.org/ag/againfo/resources/en/glw/home.html>, visitado en Diciembre, 2014).

Hyalomma marginatum también se puede alimentar sobre una amplia gama de ungulados silvestres (Estrada-Peña y Venzal, 2007), sin embargo, no existen estimaciones de la densidad espacial de ungulados silvestres para Europa. Por este motivo, esta parte de la evaluación de riesgos sólo se puede llevar a cabo usando como estimador la abundancia de los rumiantes domésticos.

Así, se desarrolló una relación lineal entre la exposición de garrapatas y la densidad de ungulados domésticos (Gale *et al.*, 2010) que proporciona una nueva clasificación del territorio, según la combinación de los valores mínimos y máximos de ambas variables, que variaban de 0 (mínimo) a 1 (máximo) en los siguientes grupos de riesgo: Muy bajo (0-0.2), bajo (0.2-0.4), medio (0.4-0.6), alto (0.6-0.8) y muy alto (0.8-1). Esta

clasificación refleja la combinación de valores críticos para la supervivencia y la aptitud de las poblaciones de garrapatas y las variables bióticas y abióticas, e intenta detectar áreas propicias para llevar acabo estudios activos de la garrapata, para conocer posibles eventos invasivos o supervisar cambios en la densidad de una población ya establecida.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. Efecto de las condiciones climáticas sobre el proceso fisiológico de las garrapatas

Los resultados del análisis de las tendencias de las tasas de desarrollo anual (DR), mortalidad en desarrollo (MRD) y supervivencia en los estados libres o en búsqueda de hospedador (SRQ) durante el periodo 1901 a 2009 y según la disgregación del territorio en los dos dominios espaciales definidos, PZ (zona positiva o donde se han encontrado garrapatas *H. marginatum*) y NZ (zona negativa o donde no se han encontrado dichas garrapatas), se muestran representadas en la **figura 2**.

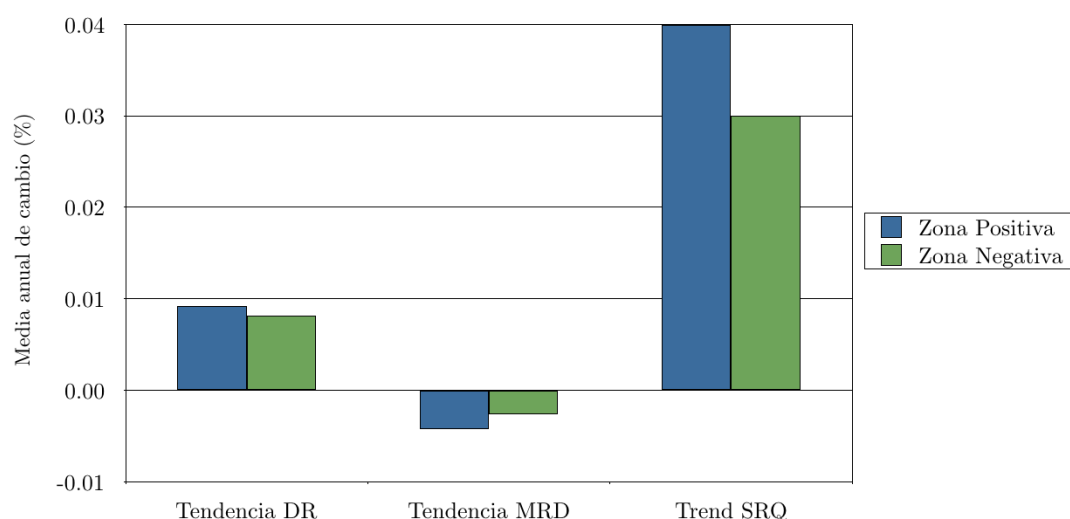


Fig.2. Variación anual en DR, MRD y SRQ de *H.marginatum* en el periodo 1901-2009, según las áreas donde se habían encontrado poblaciones de garrapatas (PZ) y zonas donde la garrapata está ausente (NZ).

En la zona positiva (PZ) o zona donde *H.marginatum* se encuentra presente, el porcentaje de cambio en DR, MRD y SRQ fue 0.0092%, -0.0042% y 0.04% por año, para cada parámetro respectivamente. En la zona negativa (NZ) o zona donde poblaciones de esta garrapata no se han encontrado presentes, el porcentaje de cambio fue de 0.0082% ($p=0.005$) para DR, -0.0026% ($p=0.005$) para MRD y 0.03% ($p<0.001$) para SRQ por cada año.

Al comparar estos datos en ambos dominios, se pone de manifiesto que las tendencias del proceso fisiológico de la garrapata son mayores o más adecuadas en el dominio que representa la zona positiva.

De la misma forma, los resultados de la disgregación espacial del territorio según su clasificación en los diferentes dominios ecológicos (LANMAP, Múcher *et al.*, 2010) durante el periodo de estudio y las tendencias de cambio anual de desarrollo, mortalidad y supervivencia (DR, MRD y SRQ respectivamente) de *H.marginatum* se muestran en la **figura 3**.

Como se puede observar, los menores valores de desarrollo y supervivencia (DR, SRQ respectivamente) así como los mayores de mortalidad (MRQ) aparecen en las zonas de climas fríos como Alpino, Ártico, Boreal, Nemoral y Panonia.

No obstante, aunque pueda observarse que en el clima continental se dan los mayores valores de supervivencia de los estados libres, también pueden observarse valores bajos en las tasas de desarrollo y así como valores altos de mortalidad en ese desarrollo. Esto puede ser debido a que el clima continental presenta diferencias enormes de temperatura entre invierno y verano, siendo los inviernos muy fríos un claro limitante del desarrollo de las garrapatas a la vez que los veranos cálidos pueden favorecer la supervivencia de las mismas.

Por tanto, los resultados de las tendencias fisiológicas de la garrapata en los climas mencionados son consistentes con las bajas temperaturas encontradas en estos dominios que proporcionan un menor desarrollo de los estados libres y mayores tasas de mortalidad. Aún así, se debe tener en cuenta que estas tendencias varían según cada uno de los dominios y que las mismas resultan más evidentes dependiendo de los climas mencionados.

En el lado contrario, se observa un aumento en el desarrollo asociado a un descenso en la mortalidad por año en zonas con climas más cálidos como el Anatolio, Lusitano y Mediterráneo. Además, se puede observar, aunque en menor medida, que el clima Atlántico central también presenta tasas adecuadas de desarrollo y supervivencia para la garrapata.

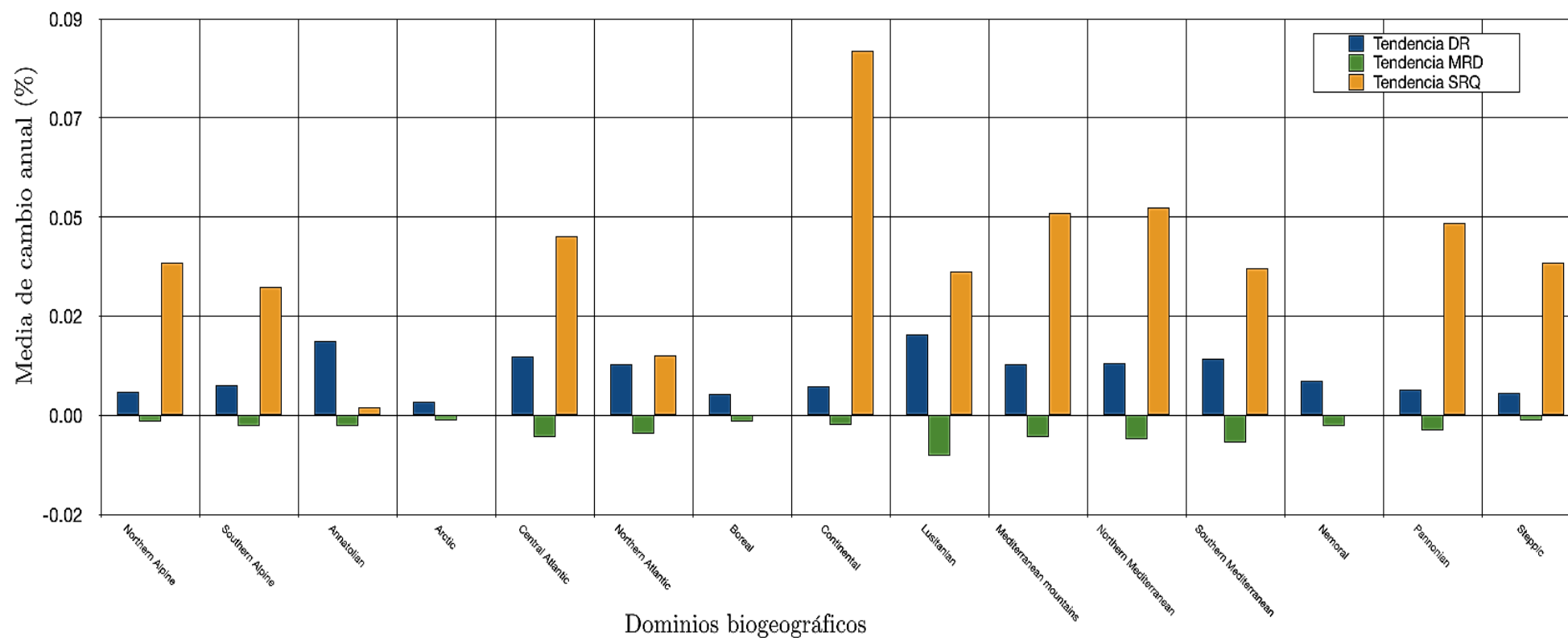


Fig.3. Cambio anual en DR, MRD y SRQ de *H.marginatum* en el periodo 1901-2009, según los dominios climáticos considerados.

La evaluación global en los cambios en las tasas de desarrollo y supervivencia de *H. marginatum* en el territorio de estudio a lo largo del periodo considerado, demuestra un aumento en la densidad de la garrapata, observándose que el clima ha mejorado el proceso fisiológico de la garrapata en el territorio a lo largo del periodo (1901-2009). Las tasas de cambio estimadas en el proceso fisiológico de la garrapata (supervivencia, desarrollo y mortalidad) fueron obtenidas mediante ecuaciones que describían su ciclo de vida y por tanto, pueden considerarse como una evaluación objetiva del impacto del clima en el desarrollo, supervivencia y mortalidad de la garrapata, permitiendo así evaluar como las tendencias del clima impactaron en estos procesos fisiológicos durante el periodo de tiempo considerado.

Aún así, el cambio anual o diferencia anual que se observa en las tasas de desarrollo, mortalidad y supervivencia (DR, MRD, SRQ, respectivamente), no debería ser traducido directamente como una mayor abundancia de garrapatas. Esto se debe a que las diferencias anuales podrían ser mayores en áreas donde la idoneidad climática actual para la garrapata es muy baja, como partes de Escandinavia, y aunque tales cambios permitan determinar una evolución en el proceso fisiológico del ciclo de vida de *H. marginatum*, el clima sigue previniendo su supervivencia y desarrollo.

Para que una población persista en un hábitat en particular, el resultado medio en sus tasas de supervivencia y desarrollo debe ser adecuado para reemplazarse a lo largo de generaciones. Por tanto, para disponer una valoración adecuada, se debe tener en cuenta tanto el cambio anual observado en las tasas de desarrollo, mortalidad y supervivencia, como los valores actuales de supervivencia, desarrollo y mortalidad. De esta forma se puede caracterizar el estatus epidemiológico de un área y el cambio esperado de las poblaciones de garrapatas. Aún así, la toma de decisiones en salud pública normalmente requiere de la consideración de factores complejos más allá de la distribución geográfica y los determinantes de riesgo de una enfermedad (Hongoh *et al.*, 2011).

En el estudio se asumió que la respuesta de la garrapata al clima había sido la misma con respecto a el rango geográfico o área determinada, siguiendo su nicho climático (Evans *et al.*, 2009; Tingley *et al.*, 2009; Gravel *et al.*, 2006). Sin embargo, hay factores que no se han considerado en este estudio, como la capacidad de las garrapatas para adaptarse a nuevos ambientes, lo cual podría ser importante ya que como se ha especulado (Pearson y Dawson, 2003), nuevos entornos podrían exponer a variaciones genéticas en la aptitud de las garrapatas, de modo que dicha adaptación

dependiera de su respuesta a la selección genética. Aún así, la plasticidad fenotípica de las garrapatas al clima no ha sido explorada y por tanto no puede tenerse en cuenta.

IV.2. Clasificación del territorio en función de la idoneidad para el desarrollo y supervivencia de las garrapatas

Los resultados del proceso fisiológico de la garrapata no pueden ser directamente traducidos a mapas de abundancia esperada. Es por eso, que se clasificó el territorio en categorías de **idoneidad** para las garrapatas. Esta clasificación del territorio, como puede observarse en la **tabla 9** se realizó de acuerdo a los datos de desarrollo, supervivencia y mortalidad calculados, según la distribución real de la garrapata (presencia o ausencia) y el modelo correlativo entre la distribución geográfica y el clima. A partir de esas categorías, se realizan los mapas de idoneidad para las garrapatas, mapas en los que también los diferentes periodos de tiempo están representados y para cada uno de los cuales se pueden diferenciar las 5 categorías establecidas de idoneidad (**figura 4**).

Tabla 9. Clasificación de datos en 5 categorías según desarrollo (DR), mortalidad (MRD) y supervivencia (SRQ) de *H. marginatum* en el territorio de destino y la presencia/ausencia de la misma y la idoneidad climática.

Categoría	Presencia/Ausencia	Idoneidad climática (correlación)	Tasas de desarrollo (DR)	Tasas de mortalidad de los estados en desarrollo (MRD)	Tasas de supervivencia de los estadios libres (SRQ)
1	+	>80	18.7 ± 1.4	22.6 ± 0.7	70 ± 11
2	+	40-80	14.7 ± 1.2	24.3 ± 0.6	51 ± 11
3	-	10-40	11.4 ± 0.8	25.7 ± 0.6	29 ± 17
4	-	1-10	9.0 ± 0.8	26.8 ± 0.4	16 ± 15
5	-	>1	5.8 ± 1.1	27.9 ± 0.4	7 ± 5

Así pues, las áreas clasificadas como 1 y 2, muestran las condiciones óptimas para el desarrollo de la garrapata, ya que estas están asociadas con las mayores tasas de desarrollo y supervivencia y las menores de mortalidad. De la misma forma, las categorías 4 y 5 se asocian con los menores valores de desarrollo y supervivencia y con las mayores de mortalidad, representando las zonas inadecuadas para el desarrollo y supervivencia de la garrapata. La categoría 3, representa un punto intermedio entre condiciones óptimas e inadecuadas, es decir, que se podría esperar que la garrapata pudiera sobrevivir y desarrollarse ocasionalmente.

En la **figura 4**, además, se representa un resumen de como las tasas de los procesos fisiológicos de la garrapata han cambiado durante el periodo de tiempo considerado. El color azul muestra las áreas que han pasado de estar clasificadas como categorías 4 y 5 a categoría 3; el color amarillo indica el paso de categoría 3 a 2; y el rojo representa el cambio de categoría 2 a 1. Entonces, el territorio representado en azul muestra las áreas donde la garrapata podría detectarse esporadicamente. El amarillo las áreas donde las condiciones climáticas han mejorado suficientemente para permitir el desarrollo y supervivencia de la garrapata si esta fuera introducida. Las áreas representadas en rojo indican aquellas zonas donde la garrapata esta establecida, pero además debido a las condiciones abióticas favorables, se podría esperar un aumento en las poblaciones de garrapatas.

Los resultados observados en los mapas muestran una tendencia de una mejora en el ciclo vital de la garrapata a lo largo del gradiente latitudinal. Sin embargo, la mejora no es lineal en el tiempo, ya que el mayor cambio se observa durante los periodos 1901-1922 y 1989-2009.

Los mayores cambios en los parámetros estudiados según el paso del tiempo se han observado en la Península Ibérica, en el sureste y centro de Francia y en menor medida en partes de centro Europa como, Bélgica, Países Bajos o Hungría. Casi toda Europa central y Escandinavia se muestran inadecuadas para la supervivencia permanente de *H.marginatum*, aunque si se pueden observar algunas zonas de idoneidad en la costa atlántica de Francia, donde las condiciones climáticas parecen estar mejorando el desarrollo y supervivencia de la garrapata.

Así mismo, se puede observar como algunas áreas donde existen poblaciones permanentes de la garrapata, como en partes del centro y sur de Italia, zonas del oeste y sur de Turquía y particularmente en una amplia zona de la península Ibérica, muestran una clara mejora para el proceso fisiológico de la garrapata.

Por tanto, el impacto del clima en las tasas desarrollo y supervivencia de *H.marginatum* parece ser mayor en las áreas donde la garrapata ha estado presente a lo largo del tiempo, lo cual probablemente se deba a la tendencia hacia temperaturas más altas y una menor humedad relativa que se presenta en dichas áreas (Badeck *et al.* 2004; Patz *et al.*, 2005). Estos datos coinciden con otras observaciones sobre las tasas de cambio del proceso fisiológico de la garrapata que analizan el efecto del cambio climático en las últimas décadas (Schönwiese y Rapp, 1997; Parmesan y Yohe, 2003; Badeck *et al.*, 2004; Patz *et al.*, 2005).

Además, los resultados derivados del modelo predijeron que amplias regiones del dominio Atlántico podrían haber experimentado un aumento de entre 60% a 80% en las tasas de desarrollo y de más de un 80% en las tasas de supervivencia de los estados en desarrollo y libres, los cuales podrían ser debidos a una tendencia en el aumento de temperatura en los últimos 20-30 años (Parmesan y Yohe, 2003; Badeck *et al.*, 2004; Patz *et al.*, 2005). Estos valores son importantes, ya que se refieren a zonas donde la garrapata se ha encontrado esporádicamente durante los pasados años, poniendo de manifiesto que tales hallazgos sean probablemente debidos a los efectos del clima sobre la garrapata, contribuyendo así a que las condiciones abióticas estén mejorando para *H.marginatum* en algunas partes de Europa.

También se ha observado una mejora significativa en el proceso fisiológico de *H.marginatum* en áreas del oeste y centro Europa, donde las tasas de desarrollo parecen aumentar y las tasas de mortalidad disminuir. En los Balcanes a su vez muestran una importante mejora en las tasas de supervivencia (IPCC, 2013).

Aún así y según el criterio usado para este estudio, las mejorías en el ciclo de vida de la garrapata en algunas zonas parecen estar por debajo del límite necesario para el establecimiento adecuado de poblaciones permanentes de garrapatas. Este criterio tiene un punto de incertidumbre debido a la obvia simplificación asumida en el enfoque del modelo, para el cual no se han evaluado todos los factores que podrían actuar en el ciclo de vida de la garrapata. Además, solo se ha podido encontrar un acuerdo parcial entre otros estudios previos que usaron modelos correlativos (Estrada-Peña *et al.*, 2007; Estrada-Peña *et al.*, 2012c; Estrada-Peña *et al.*, 2013b) y las evaluaciones orientadas al proceso dirigido en este trabajo.

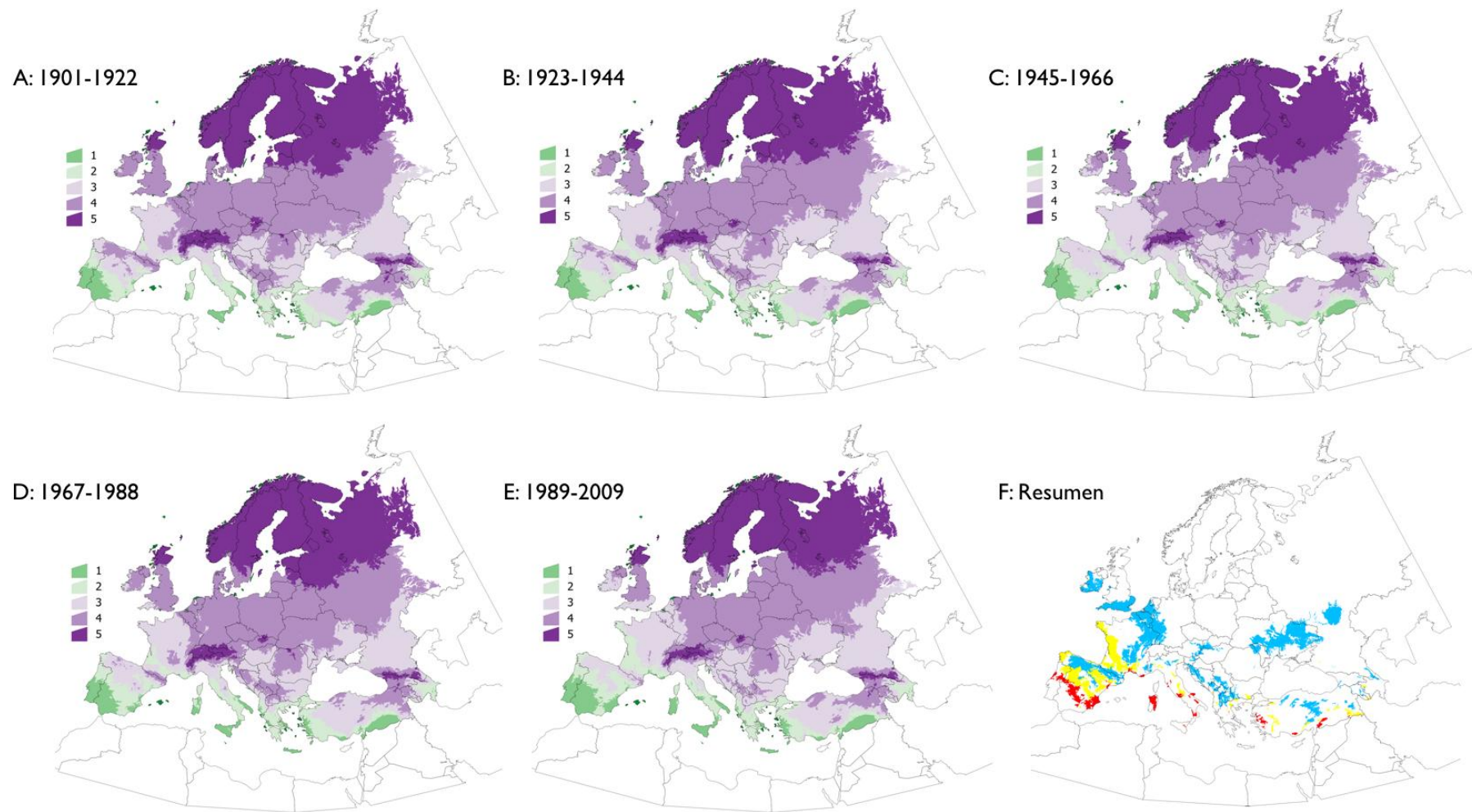


Fig.4. Clasificación del territorio en 5 categorías según la aptitud de *H. marginatum* y de acuerdo al criterio de la tabla 9

IV.3. Influencia de la vulnerabilidad (disponibilidad de hospedadores) en el ciclo vital de las garrapatas y su efecto en las diferentes áreas climáticas

Según la evaluación de riesgo llevada a cabo, se clasificó el territorio en 5 niveles de riesgo cualitativo, niveles que pueden observarse en la **figura 5**. La clasificación está basada en la relación entre la exposición o idoneidad del clima para la garrapata y la vulnerabilidad o disponibilidad de hospedadores domésticos adecuados que permiten el desarrollo de la garrapata.

Esta clasificación varía entre riesgo muy bajo a muy alto. Para la interpretación de estos niveles de riesgo, se debe tener en cuenta si la garrapata ya está establecida o no en una zona determinada. Ya que por ejemplo, una zona donde existen poblaciones permanentes de garrapatas y además es un área considerada de presentar un riesgo alto por los diferentes parámetros ya explicados, cabría esperar todavía un mayor aumento de las poblaciones de garrapatas en dicha área si las poblaciones hospedadoras tienen densidades altas. Si por otro lado, la zona se considera como una zona de alto riesgo debido a unas condiciones climáticas propicias para el desarrollo de la garrapata, así como una alta disponibilidad de hospedadores, pero no hay datos de que poblaciones de garrapatas pueden estar establecidas en dicha zona; estas zonas deberían ser interpretadas como zonas propicias para el establecimiento de dichas poblaciones de garrapatas si estas son introducidas.

Así pues, los resultados sugieren que las poblaciones de *H.marginatum* pueden experimentar grandes cambios en abundancia en sitios que ya han sido colonizados, como la mayor parte de la Península Ibérica, donde una elevada abundancia de hospedadores podría producir un rápido aumento de la población de garrapatas.

Estos resultados podrían servir como un ejemplo de los efectos progresivos que el clima parece presentar sobre la garrapata y por tanto sería recomendable llevar a cabo planes de vigilancia activa en puntos específicos de Europa, donde tanto clima como la disponibilidad de hospedadores podría proporcionar un ambiente adecuado para el establecimiento con éxito de garrapatas en caso de su introducción.

Según este análisis de riesgo, estas zonas de vigilancia activa deberían llevarse a cabo en prácticamente toda la península ibérica con excepción de la cornisa cantábrica, además del sureste de Francia y gran parte de la zona oeste de Turquía.

En este estudio solo se incluyó la densidad de ungulados domésticos como estimador de vulnerabilidad, los cuales son hospedadores comunes de los estados adultos de *H.marginatum* (Hornok y Horvath, 2012), pero también los ungulados salvajes pueden ser hospedadores de *Hyalomma* (Ruiz-Fons *et al.*, 2006). Actualmente se desconoce la densidad exacta de ungulados salvajes en Europa, por ello un mayor conocimiento de dicha densidad junto con la elaboración de mapas para su interpretación sería necesario.

Por tanto, para la estimación de las áreas que según este estudio sería necesario diseñar y poner en marcha aquellos programas de vigilancia activos y poderestimar las tasas de cambio de *Hyalomma* que son debidas al clima y disponibilidad de hospedadores, sería conveniente disponer e incluir datos sobre el papel desempeñado por la densidad y movimientos de ungulados salvajes en esos lugares críticos del territorio de estudio, lo que podría inducir a cambios en los resultados de estimación de riesgo presentados en este estudio.

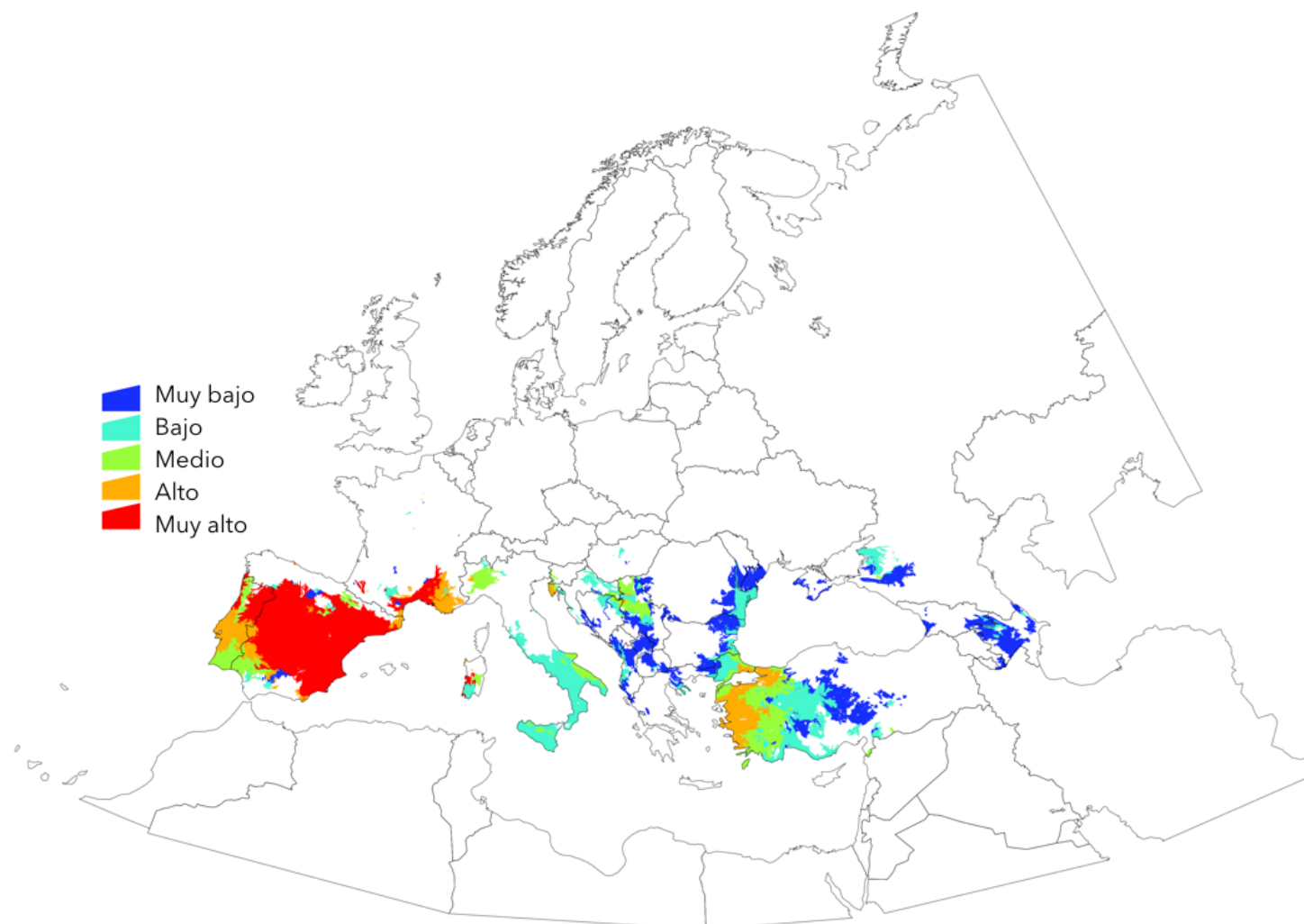


Fig.5. Evaluación del territorio de estudio en función de las tendencias del proceso fisiológico de *H. marginatum* en el periodo de estudio y la densidad de hospedadores. rumiantes domésticos (vulnerabilidad)

V. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

- De forma genérica, las condiciones climáticas y la disponibilidad de hospedadores se han identificado como factores determinantes del proceso fisiológico de garrapatas.
- En el caso concreto de *Hyalomma*, los cambios en las condiciones climáticas del continente Europeo a lo largo del periodo considerado (1901-2009), han puesto de manifiesto una mejora en el ciclo fisiológico de la garrapata y que por tanto en algunos lugares estas han aumentado su densidad.
- Esa mejora del ciclo vital de *Hyalomma*, manifiesta en el mayor desarrollo y supervivencia de la garrapata, es más evidente en las zonas donde se conoce la presencia de poblaciones estables de la garrapata.
- Esa mejora en el ciclo vital ha sido mayor en las zonas con climas templados que en climas fríos.
- Aquella influencia climática en el ciclo vital de *Hyalomma* se complementa con la disponibilidad de hospedadores y por tanto, este constituye otro factor importante a considerar, para predecir el riesgo del posible establecimiento de poblaciones de garrapatas, como también los cambios en su abundancia en poblaciones ya estables.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdelwhab, EM., Veits, J., Mettenleiter, T.C. (2014) Prevalence and control of H7 avian influenza viruses in birds and humans, *Epidemiology and Infection*, 142(05), 896-920.

Abio, A., Neal, K.R., Beck, C.R. (2013) An epidemiological review of changes in meningococcal biology during the last 100 years, *Pathogens and Global Health*, 107(7), 373-380.

AFSSA (Agence Française de sécurité sanitaire des aliments) (2008) Risque de propagation de la fièvre de la vallée du rift (FVR) dans l'Océan Indien (La Réunion et Mayotte), AFSSA, Maissons Alfort (F).

Akaike, H. (1973) Information theory and an extension of the maximum likelihood principle, in Petrov, B.N., Csáki, F., *2nd International Symposium on Information Theory, Tsahkadsor, Armenia, USSR, September 2-8, 1971*, Budapest: Akadémiai Kiadó, pp. 267-281.

Albayrak, H., Ozan, E., Kurt, M. (2010) Molecular detection of Crimean-Congo Haemorrhagic fever virus (CCHFV) but not west Nile virus (WNV) in hard ticks from provinces in northern turkey, *Zoonoses and Public Health*, 57(7-8), e156-e160.

Alder, M. (2008) Changing environment; new perspectives, *Veterinary Record*, 163, 401.

Aljamali, M.N., Bior, A.D., Sauer, J.R., Essenberg, R.C. (2003) RNA interference in ticks: a study using histamine binding protein dsRNA in the female tick *Amblyomma americanum*, *Insect Molecular Biology*, 12, 299-305.

Allocati, N., Masulli, M., Alexeyev, M. and Di Ilio, C. (2013) *Escherichia coli* in Europe: An overview, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(12), 6235-6254.

Alves, M.J., Fernandes, P.L., Amaro, F., Osorio, H., Luz, T., Parreira, P., Andrade, G., Zé-Zé, L., Zeller, H. (2013) Clinical presentation and laboratory findings for the first autochthonous cases of dengue fever in Madeira island, Portugal, October 2012, *EuroSurveillance*, 18(6): pii=20398.

Amato-Gauci, A.J., Zeller, H. (2012) Tick-borne encephalitis joins the diseases under surveillance in the European Union, *EuroSurveillance*, 17(42): pii=20299.

Anglaret, X. (2008) VIH/sida dans le monde: De l'épidémiologie au traitement universel, *La Revue de Médecine Interne*, 29, S269-S273.

Apanaskevich, D.A., Horak, I.G. (2006) The genus *Hyalomma* Koch, 1844. I. Reinstatement of *Hyalomma* (*Euhyalomma*) *glabrum* Delpy, 1949 (Acari, Ixodidae) as a valid species with a redescription of the adults, the first description of its immature stages and notes on its biology, *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 73(1), 1-12.

- Apanaskevich, D.A., Horak, I.G. (2008) The genus *Hyalomma* Koch, 1844: V. Re-evaluation of the taxonomic rank of taxa comprising the *H. (Euhyalomma) marginatum* Koch complex of species (Acari: Ixodidae) with redescription of all parasitic stages and notes on biology, *International Journal Acarology*, 34, 13-42.
- Aznar, J., Lepe, J.A., Dowzicky, M.J. (2012) Antimicrobial susceptibility among *E. Faecalis* and *E. Faecium* from France, Germany, Italy, Spain and the UK (T.E.S.T. Surveillance study, 2004-2009), *Journal of Chemotherapy*, 24(2), 74- 80.
- Badeck, F.W., Bondeau, A., Bottcher, K., Doktor, D., Lucht, W., Schaber, J., Sitch, S. (2004) Responses of spring phenology to climate change, *New Phytologist*, 162(2), 295-309.
- Baneth, G. (2014) Tick-borne infections of animals and humans: A common ground, *International Journal for Parasitology*, 44(9), 591-596.
- Barr, J.R., Boyer, A.E., Quinn, C.P. (2010) Anthrax: Modern exposure science combats a deadly, ancient disease, *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 20(7), 573-574.
- Bayry, J. (2013) Emerging diseases of livestock in the developing world, *Indian Journal of Virology*, 24(3), 291-4.
- Beeching, N.J., Fletcher, T.E., Hill, D.R. and Thomson, G.L. (2010) Travellers and viral haemorrhagic fevers: What are the risks?, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36, S26-S35.
- Bente, D.A., Forrester, N.L., Watts, D.M., McAuley, A.J., Whitehouse, C.A., Bray M. (2013) Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity, *Antiviral research*, 100(1), 159-189.
- Bernard, H., Höhne, M., Nienforf, S., Altmann, D., Stark, K. (2013) Epidemiology of norovirus gastroenteritis in Germany 2001–2009: Eight seasons of routine surveillance, *Epidemiology and Infection*, 1-12.
- Beugnet, F., Marie, J.L. (2009) Emerging arthropod borne diseases of companion animals in Europe, *Veterinary Parasitology*, 163, 298-305.
- Bharti, A.R., Nally, J.E., Ricaldi, J.N., Matthias, M.A., Diaz, M.M., Lovett, M.A., Levett, P.N., Gilman, R.H., Willig, M.R., Gotuzzo, E., Vinetz, J.M. (2003) Leptospirosis: A zoonotic disease of global importance, *The Lancet Infectious Diseases*, 3(12), 757-771.
- Bhatt, S., Gething, P.W., Brady, O.J., Messina, J.P., Farlow, A.W., Moyes, C.L., Drake, J.M., Brownstein, J.S., Hoen, A.G., Sankoh, O., Myers, M.F., George, D.B., Jaenisch, T., Wint, G.R.W., Simmons, C.P., Scott, T.W., Farrar, J.J., Hay, S.I. (2013) The global distribution and burden of dengue, *Nature*, 496(7446), 504-507.
- Bonanni, P., Breuer, J., Gershon, A., Gershon, M., Hryniewicz, W., Papaevangelou, V., Rentier, B., Rümke, H., Sadzot-Delvaux, C., Senterre, J., Weil-Olivier, C., Wutzler,

- P. (2009) Varicella vaccination in Europe-taking the practical approach, *BMC Medicine*, 7(1), 26.
- Bosch, J., Muñoz, M.J., Martínez, M., De la Torre A., Estrada-Peña, A. (2012) Vector-borne pathogen spread through ticks on migratory birds: A probabilistic spatial risk model for south-western Europe, *Transboundary and Emerging Diseases*, 60, 403-415.
- Breshears, D.D., Nyhan, J.W., Heil, C.E., Wilcox, B.P. (1998) Effects of woody plants on microclimate in a semiarid woodland: soil temperature and evaporation in canopy and intercanopy patches, *International Journal of Plant Sciences*, 159, 1010-1017.
- Brownstein, J.S., Holford, T.R., Fish, D. (2005) Effect of Lyme disease risk in North America, *EcoHealth* 2, 38-46.
- Bursali, A., Keskin, A., Tekin, S. (2013) Ticks (Acari: Ixodida) infesting humans in the provinces of Kelkit Valley, a Crimean-Congo Hemorrhagic Fever endemic region in Turkey, *Experimental and Applied Acarology*, 59(4), 507-15.
- Cabezas, C. (2015) Enfermedades infecciosas emergentes, re-emergentes y sus determinantes, *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32(1), 7.
- Campbell, G.L., Marfin, A.A., Lanciotti, R.S., Gubler, D.J. (2002) West Nile virus. *The Lancet Infectious Diseases* 2(9), 519-29.
- Carmena, D., Cardona, G.A. (2013) Canine echinococcosis: Global epidemiology and genotypic diversity, *Acta Tropica*, 128(3), 441-460.
- Cars, O., Mölsted, S., Melander, A. (2001) Variation in antibiotic use in the European Union, *The Lancet*, 357(9271), 1851-1853.
- Cassadou, S., Boucau, S., Petit-Sinturel, M., Huc, P., Leparç-Goffart, I., Ledrans, M. (2014) Emergence of chikungunya fever on the French side of Saint Martin island, October to December 2013, *EuroSurveillance*, 19(13):pii=20752.
- Causey, O. R., Kemp, G. E., Madbouly, M. H., David-West, T. S. (1970) Congo Virus from Domestic Livestock, African Hedgehog, and Arthropods in Nigeria, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 19(5), 846-850.
- Chattaway, M., Harris, R., Jenkins, C., Tam, C., Coia, J., Gray, J., Iturriza-Gomara, M., Wain, J. (2013) Investigating the link between the presence of enteroaggregative *Escherichia coli* and infectious intestinal disease in the United Kingdom, 1993 to 1996 and 2008 to 2009, *EuroSurveillance*, 18(37), 20582.
- Chomel, B.B., Boulouis, H.-J., Maruyama, S., Breitschwerdt, E.B. (2006) *Bartonella* spp. in pets and effect on human health, *Emerging Infectious Diseases*, 12, 389-394.
- Cito, F., Narcisi, V., Danzetta, M.L., Iannetti, S., Sabatino, D.D., Bruno, R., Carvelli, A., Atzeni, M., Sauro, F., Calistri, P. (2013) Analysis of surveillance systems in place in European Mediterranean countries for west Nile virus (WNV) and rift valley fever (RVF), *Transboundary and Emerging Diseases*, 60, 40-44.

Clark, T.W., Daneshvar, C., Pareek, M., Perera, N., Stephenson, I. (2010) Enteric fever in a UK regional infectious diseases unit: A 10 year retrospective review, *Journal of Infection*, 60(2), 91-98.

Cleri, D.J., Ricketti, A.J., Vernaleo, J.R. (2010) Severe acute respiratory syndrome (SARS), *Infectious Diseases Clinics of North America*, 24(1), 175-202.

Collee, J.G., Bradley, R. (1997) BSE: A decade on-part I, *The Lancet*, 349(9052), 636-641.

Colwell, D., Dantas-Torres, P., Otranto, D. (2001) Vector-borne parasitic zoonoses: emerging scenarios and new perspectives, *Veterinary Parasitology*, 182:14-21.

Colzani, E., McDonald, S.A., Carrillo-Santistevé, P., Busana, M.C., Lopalco, P., Cassini, A. (2014) Impact of measles national vaccination coverage on burden of measles across 29 member states of the European Union and European economic area, 2006-2011, *Vaccine*, 32(16), 1814-1819.

Conraths, F.J., Kämer, D., Teske, K., Hoffmann, B., Mettenleiter, T.C., Beer, M. (2013) Reemerging Schmallenberg virus infections, Germany, 2012, *Emerging Infectious Diseases*, 19(3).

Daniel, M., Materna, J., Honig, V., Metelka, L., Danielova, V., Harcarik, J., Kliegrová, S., Grubhoffer, L. (2009) Vertical distribution of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne pathogens in the northern Moravian mountains correlated with climate warming (Jeseniky Mts., Czech Republic), *Central European Journal of Public Health*, 17(3), 139-45.

Davies, F.G., Martin, V. (2006) Recognizing Rift Valley fever, *Veterinaria Italiana*, 42(1), 31-53.

De Kraker, M.E., Davey, P.G., Grundmann, H. (2011) BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteraemia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe, *PLoS Medicine*, 8(10).

De la Fuente, J., Estrada-Peña, A., Cabezas-Cruz, A. and Brey, R. (2015) Flying ticks: Anciently evolved associations that constitute a risk of infectious disease spread, *Parasites and Vectors*, 8(1).

De la Fuente, J., Naranjo, V., Ruiz-Fons, F., Vicente, J., Estrada-Peña, A., Almazan, C., Kocan, K.M., Martin, M.P., Gortazar, C. (2004) Prevalence of tick-borne pathogens in ixodid ticks (Acari: Ixodidae) collected from European wild boar (*Sus scrofa*) and Iberian red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) in central Spain, *European Journal of Wildlife Research*, 50, 187-196.

Demirci, C.S., Abuhammour, W. (2008) Mumps, *eMedicine* 2008. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/TOPIC1503.HTM>.

- Derdáková, D., Lencaková, D. (2005) Association of genetic variability within the *Borrelia burgdorferi* sensu lato with the ecology, epidemiology of Lyme borreliosis in Europe, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 12(2), 165-172.
- Desjeux, P. (2004) Leishmaniasis: current situation and new perspectives, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 27, 305-318.
- Díez, M., Oliva, J., Sánchez, F., Vives, N., Cevallos, C., Izquierdo, A. (2012) Incidencia de nuevos diagnósticos de VIH en España, 2004-2009, *Gaceta Sanitaria*, 26(2), 107-115.
- Dobler, G. (2010) Zoonotic tick-borne flaviviruses, *Veterinary Microbiology*, 140, 221-228.
- Dowdle, W.R. and Cochi, S.L. (2011) The principles and feasibility of disease eradication, *Vaccine*, 29, D70-D73.
- Drummond, N., Murphy, B.P., Ringwood, T., Prentice, M.B., Buckley, J.F., Fanning, S. (2012) *Yersinia Enterocolitica*: A brief review of the issues relating to the Zoonotic Pathogen, public health challenges, and the pork production chain, *Foodborne Pathogens and Disease*, 9(3), 179-189.
- Dubey, J.P. (2009) History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*, *International Journal for Parasitology*, 39(8), 877-882.
- Dujardin, J.C., Campino, L., Cañavate, C., Dedet, J.-P., Gradoni, L., Soteriadou, K., Mazeris, A., Ozbek, Y., Boelaert, M. (2008) Spread of vector-borne diseases and neglect of Leishmaniasis, Europe, *Emerging Infectious Diseases*, 14(7), 1013-1018.
- Dupouey, J., Faucher, B., Edouard, S., Richet, H., Kodjo, A., Drancourt, M., Davoust, B. (2014) Human leptospirosis: An emerging risk in Europe?, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 37(2), 77-83.
- Durr, P., Gatrell, A. (2004) GIS and spatial analysis in veterinary science. CABI publishing. Oxfordshire, UK.
- EASAC (European Academies Sciences Advisory Council). (2008) Combating the threat of zoonotic infections, Würzburg. (D). Disponible en: www.easac.eu.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (2011) Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer, Stockholm.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (2013) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), Stockholm.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (2013) Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data, Stockholm.

EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) (2010) Scientific Opinion on Geographic Distribution of Tick-borne Infections and their Vectors in Europe and the other Regions of the Mediterranean Basin, *EFSA Journal* 2010, 8(9), 1723, 280. Disponible en: www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm.

EFSA (European Food Safety Authority)/ ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Scientific Report of EFSA and ECDC (2014) The European Union summary report on trends and sources of Zoonoses, Zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2012, *EFSA Journal*, 12 (2), 3547.

Eisenberg, J.N.S., Desai, M.A., Levy, K., Bates, S.J., Liang, S., Naumoff, K., Scott J.C. (2007) Environmental determinants of infectious disease. A framework for tracking causal links and guiding public health research, *Environmental Health Perspectives*, 115(8), 1216-1223.

Elith, J., Graham, C.H. (2009) Do they? How do they? WHY do they differ? On finding reasons for differing performances of species distribution models, *Ecography*, 32(1), 66-77.

Elith, J., Phillips, S.J., Hastie, T., Dudík, M., Chee, Y.E., Yates, C.J. (2011) A statistical explanation of MaxEnt for ecologists, *Diversity and Distributions*, 17(1), 43-57.

Ergönül, O., Whitehouse, C.A (2007) Crimean-Congo hemorrhagic fever. A global perspective (Ergonul and Whitehouse, eds.), 3-13. Springer, The Netherlands.

Estrada-Peña, A., Osacar, J.J., Gortazar, C., Calvete, C., Lucientes, J. (1992) An account of the ticks of the northeastern of Spain (Acarina: Ixodidae), *Annals of Parasitology*, 67, 42-49.

Estrada-Peña, A. (2001a) Forecasting habitat suitability for ticks and prevention of tick-borne diseases, *Veterinary Parasitology*, 98, 111-132.

Estrada-Peña, A. (2001b) Distribution, abundance, and habitat preferences of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in northern Spain, *Journal of Medical Entomology*, 38, 361-370.

Estrada-Peña, A., Venzal, J.M., Sanchez Acedo, C. (2006) The tick *Ixodes ricinus*: distribution and climate preferences in the western Palaearctic, *Medical and Veterinary Entomology*, 20, 189-197.

Estrada-Peña A, Venzal JM. (2007) Climate niches of tick species in the Mediterranean region: Modelling of occurrence data, distributional constraints, and impact of climate change, *Journal of Medical Entomology*, 44, 1130-1138.

Estrada-Peña, A., Zatansever, Z., Gargili, A., Aktas, M., Uzun, R., Ergonul, O., Jongejan, F. (2007) Modeling the spatial distribution of Crimean-Congo Hemorrhagic fever outbreaks in turkey, *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 7(4), 667-678.

Estrada-Peña, A., Martínez Avilés, M., Muñoz Reoyo, M.J. (2011) A population model to describe the distribution and seasonal dynamics of the tick *Hyalomma*

marginatum in the Mediterranean basin, *Transboundary and Emerging Diseases*, 58(3), 213-223.

Estrada-Peña, A., Palomar, A.M., Santibañez, P., Sanchez, N., Habela, M.A. Portillo, A., Romero, L., Oteo, J.A. (2012a) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, Southwestern Europe, 2010, *Emerging Infectious Diseases*, 18, 179-180.

Estrada-Peña, A., Jameson, L., Medlock, J., Vatansever, Z., Tishkova, F. (2012b) Unraveling the ecological complexities of tick-associated Crimean-Congo hemorrhagic Fever virus transmission: a gap analysis for Western palearctic, *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 12, 743-752.

Estrada-Peña, A., Sanchez, N., Estrada-Sanchez, A. (2012c) An assessment of the distribution and spread of the tick *Hyalomma marginatum* in the western Palearctic under different climate scenarios, *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 12(9), 758-768.

Estrada-Peña, A., Farkas, R., Jaenson, T.G.T., Koenen, F., Madder, M., Pascucci, I., Salman, M., Tarrés-Call, J., Jongejan, F. (2013a) Association of environmental traits with the geographic ranges of ticks (Acari: Ixodidae) of medical and veterinary importance in the western Palearctic. A digital data set, *Experimental and Applied Acarology*, 59(3), 351-366.

Estrada-Peña, A., Ruiz-Fons, F., Acevedo, P., Gortazar, C., de la Fuente, J. (2013b) Factors driving the circulation and possible expansion of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the western Palearctic, *Journal of Applied Microbiology*, 114, 278-286.

Estrada-Peña, A., Estrada-Sánchez, A., de la Fuente, J. (2014a) A global set of Fourier-transformed remotely sensed covariates for the description of abiotic niche in epidemiological studies of tick vector species, *Parasites and Vectors*, 7(1), 302.

Estrada-Peña, A., Estrada-Sánchez, D. (2014b) Deconstructing *Ixodes ricinus*: a partial matrix model allowing mapping of tick development, mortality and activity rates, *Medical and Veterinary Entomology*, 28, 35-49.

Estrada-Peña, A., Estrada-Sánchez, A., Estrada-Sánchez, D. (2015) Methodological caveats in the environmental modelling and projections of climate niche for ticks, with examples for *Ixodes ricinus* (Ixodidae), *Veterinary Parasitology*, 208(1-2), 14-25.

Estrada-Peña, A., Alexander, N., Wint, G.R.W. (2016) Perspectives on modelling the distribution of ticks for large areas: So far so good?, *Parasites and Vectors*, 9(1).

Evans, M.E., Smith, S.A., Flynn, R.S., Donoghue, M.J. (2009) Climate, Niche Evolution, and Diversification of the "Bird-Cage" Evening Primroses (*Oenothera*, Sections *Anogra* and *Kleinia*), *The American Naturalist*, 173, 225-240.

Fauci, A.S. (2001) Infectious diseases: Considerations for the 21st century, *Clinical Infectious Diseases*, 32(5), 675-685.

Flegr, J., Prandota, J., Sovičková, M., Israili, Z.H. (2014) Toxoplasmosis-A global threat. Correlation of latent Toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries, *PLoS ONE*, 9(3), e90203.

- Foeken, D., Mwangi, A. (2000) Increasing food security through urban farming in Nairobi. In: Bakker, N., Dubbeling, M., Gündel, S., Sabel Koschella, U., Zeeuw, H. (Eds.), *Growing Cities, Growing Food: Urban Agriculture on the Policy Agenda: a Reader on Urban Agriculture*. DSE, Feldafing, pp. 303-328.
- Fournier, P.-E., Raoult, D. (2009) Current knowledge on Phylogeny and Taxonomy of *Rickettsia* spp, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1166(1), 1-11.
- Freuling, C.M., Klöss, D., Schroder, R., Kliemt, A., Muller, T. (2012) The WHO Rabies bulletin europe: A key source of information on rabies and a pivotal tool for surveillance and epidemiology, *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*, 31(3), 799-807.
- Fung, I.C.H. (2014) Cholera transmission dynamic models for public health practitioners, *Emerging Themes in Epidemiology*, 11(1), 1.
- Gage, K.L., Burkot, T.R., Eisen, R.J., Hayes, E.B. (2008) Climate and vector borne diseases, *American Journal of Preventive Medicine*, 35, 436-450.
- Gale, P.J., Estrada-Peña, A., Martinez, M., Ulrich, R.G., Wilson, A., Capelli, G., Fooks, A.R. (2010) The feasibility of developing a risk assessment for the impact of climate change on the emergence of Crimean-Congo haemorrhagic fever in livestock in Europe: a Review, *Journal of Applied Microbiology* 108: 1859-1870.
- Galindo, C.L., Rosenzweig, J.A., Kirtley, M.L., Chopra, A.K. (2011) Pathogenesis of *Y. Enterocolitica* and *Y. Pseudotuberculosis* in human Yersiniosis, *Journal of Pathogens*, 2011, 1-16.
- García Nieto, A., Medina Blanco, G., Reinares Ortiz de Villajos, J. (2004) Zoonosis emergentes ligadas a animales de compañía en la Comunidad de Madrid: Diseño de un método para establecer prioridades en salud pública, *Revista Española de Salud Pública*, 78(3).
- Gargili, A., Midilli, K., Ergonul, O., Ergin, S., Alp, H.G., Vatansever, Z., Iyisan, S., Cerit, C., Yilmaz, G., Altas, K., Estrada-Pena, A. (2011) Crimean-Congo hemorrhagic fever in European part of Turkey: genetic analysis of the virus strains from ticks and a sero-epidemiological study in humans, *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 11(6), 747-752.
- Gaudart, J., Moore, S., Rebaudet, S., Piarroux, M., Barraï, R., Boncy, J., Piarroux, R. (2013) Environmental factors influencing epidemic cholera, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(6), 1228-1230.
- Georgiev, M., Afonso, A., Neubauer, H., Needham, H., Thiery, R., Rodolakis, A., Roest, H., Stark, K., Stegeman, J., Vellema, P., van der Hoek, W., More, S. (2013) Review Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010, *EuroSurveillance*, 18(8).
- Gerdes, G.H. (2004) Rift Valley fever, *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 23(2):613-623.

- Gestal Otero, J.J. (1997) Enfermedades infecciosas emergentes. Alerta mundial. Respuesta mundial, *Revista Española de Salud Pública*, 71(3), 225-229.
- Ghirotti, M. (1999) Making better use of animal resources in a rapidly urbanizing world: a professional challenge, *World Animal Review*, 92, 2-14.
- Glasner, C., Albiger, B., Buist, G., Tambić Andrašević, A., Canton, R., Carmeli, Y., Friedrich, A., Giske, C., Glupczynski, Y., Gniadkowski, M., Livermore, D., Nordmann, P., Poirel, L., Rossolini, G., Seifert, H., Vatopoulos, A., Walsh, T., Woodford, N., Donker, T., Monnet, D., Grundmann, H. and EuSCAPE working group, C. (2013) Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: A survey among national experts from 39 countries, *EuroSurveillance*, 18 (28), 20525.
- Glasper, A. (2014) World health day: The growing threat of vector-borne disease, *British Journal of Nursing*, 23(9), 488-489.
- Goddard, J. (2000) Infectious Diseases and Arthropods. Totowa, NJ, Humana Press.
- Grandadam, M., Caro, V., Plumet, S., Thiberge, J.M., Souarès, Y. (2011). Chikungunya virus, southeastern France, *Emerging Infectious Diseases*, 17(5), 910-3.
- Gravel, D., Canham, C.D., Beaudet, M., Messier, C. (2006) Reconciling niche and neutrality: the continuum hypothesis, *Ecology Letters*, 9, 399-409.
- Gray, J.S., Dautel, H., Estrada-Peña, A., Kahl, O., Lindgren, E. (2009) Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe, *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, 2009, Article ID 593232, 12 pages. doi:10.1155/2009/593232.
- Grenouillet, F., Chauchet, A., Richou, C., Vuitton, D.A., Knapp, J., Millon, L., Bresson-Hadni, S. (2013) Échinococcose alvéolaire: Épidémiologie, surveillance et prise en charge, *Journal des Anti-infectieux*, 15(4), 204-214.
- Grigoryan, L., Haaijer-Ruskamp, F.M., Burgerhof, J.G.M., Mechtler, R., Deschepper, R., Tambic-Andrasevic, A., Andrajati, R., Monnet, D.L., Cunney, R., Di Matteo, A., Edelstein, H., Valinteliene, R., Alkerwi, A., Scicluna, E.A., Grzesiowski, P., Bara, A.-C., Tesar, T., Cizman, M., Campos, J., Lundborg, C.S., Birkin, J. (2006) Self-medication with Antimicrobial drugs in Europe, *Emerging Infectious Diseases*, 12(3), 452-459.
- Gritsun, T.S., Lashkevich, V.A., Gould, E.A. (2003) Tick-borne encephalitis. *Antiviral Research*, 57 (1-2), 129-146.
- Gross, G., Flaig, B. and Rode, S. (2013) Syphilis, *Der Hautarzt*, 64(10), 771-790.
- Guerrero, F.D., Li, A.Y., Hernandez, R. (2002) Molecular diagnosis of pyrethroid resistance in Mexican strains of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae), *Journal of Medical Entomology*, 39, 770-776.
- Gunes, T., Engin, A., Poyraz, O., Elaldi, N., Kaya, S., Dokmetas, I., Bakir, M., Cinar, Z. (2009) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in high-risk population, Turkey, *Emerging Infectious Diseases*, 15, 461-464.

Gunes, T., Poyraz, O., Vatansever, Z. (2011) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks collected from humans, livestock, and picnic sites in the hyperendemic region of Turkey, *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 11, 1411-1416.

Halos, L., Bord, S., Cotte, V., Gasqui, P., Abrial, D., Barnouin, J., Boulouis, H. J., Vayssier-Taussat, M., Vourc'h, G. (2010) Ecological factors characterizing the prevalence of bacterial tick-borne Pathogens in *Ixodes ricinus* ticks in pastures and Woodlands, *Applied and Environmental Microbiology*, 76(13), 4413-4420.

Hanson, C., Ranganathan, J., Iceland, C., Finisdore, J. (2008) Guidelines for identifying business risks and opportunities arising from ecosystem change. Version 1.0, *The Corporate Ecosystems Services Review*, World Resources Institute. Disponible en: http://pdf.wri.org/corporate_ecosystem_services_review.pdf

Harrus, S., Baneth, G. (2005) Drivers for the emergence and re-emergence of vector borne protozoal and bacterial diseases, *International Journal for Parasitology*, 35,1309-18.

Hasle, G., Bjune, G., Edvardsen, E., Jakobsen, C., Linnehol, B., Røer, J.E., Leinaas, H.P. (2009) Transport of ticks by migratory passerine birds to Norway, *Journal of Parasitology* 95, 1342-1351.

Hasle, G. (2013) Transport of ixodid ticks and tick-borne pathogens by migratory birds, *Frontiers in Cellular and Infectious Microbiology*, 10, 48.

Hekimog, O., Ozer, N., Ergunay, K., Ozkul, A. (2012) Species distribution and detection of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) in field-collected ticks in Ankara Province, Central Anatolia, Turkey, *Experimental and Applied Acarology*, 56, 75-84.

Herring, A., Richens, J. (2006) Lymphogranuloma venereum, *Sexually Transmitted Infections*, 82 (s4), iv23-iv25.

Herwaldt, B.L., Cacciò, S., Gherlinzoni, F., Aspöck, H., Slemenda, S.B., Piccaluga, P., Martinelli, G., Edelhofer, R., Hollenstein, U., Poletti, G., Pampiglione, S., Löschenberger, K., Tura, S. Pieniazek, N.J. (2003) Molecular characterization of a Non-Babesia divergens organism causing Zoonotic Babesiosis in Europe, *Emerging Infectious Diseases*, 9(8), 942-955.

Hoffmann, B., Scheuch, M., Höper, D., Jungblut, R., Holsteg, M., Schirrmeier, H., Eschbaumer, M., Goller, K.V., Wernike, K., Fischer, M., Breithaupt, A., Mettenleiter, T.C. and Beer, M. (2012) Novel Orthobunyavirus in cattle, Europe, 2011, *Emerging Infectious Diseases*, 18(3), 469-472.

Hongoh, V., Hoen, A., Aenishaenslin, C., Waaub, J.-P., Bélanger, D. and Michel, P. (2011) Spatially explicit multi-criteria decision analysis for managing vector-borne diseases, *International Journal of Health Geographics*, 10(1), 70.

Hoogstraal, H. (1979) The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa, *Journal of Medical Entomology*, 15(4), 307-417.

- Hoogstraal, H., Wassef, H. Y., Büttiker, W. (1981) Ticks (Acarina) of Saudi Arabia. Fam. Argasidae, Ixodidae, *Fauna Saudi Arab*, 3.
- Hope, V.D., Palmateer, N., Wiessing, L., Marongiu, A., White, J., Ncube, F., Goldberg, D. (2012) A decade of Spore-Forming bacterial infections among European injecting drug users: Pronounced regional variation, *American Journal of Public Health*, 102(1), 122-125.
- Hornok, S., Horvath, G. (2012) First report of adult *Hyalomma marginatum rufipes* (vector of Crimean–Congo haemorrhagic fever virus) on cattle under a continental climate in Hungary. *Parasites and Vectors* 5: 170.
- Hubalek, Z. (2009) Epidemiology of Lyme borreliosis, *Current Problems in Dermatology*, 37, 31-50.
- Hubálek, Z., Rudolf, I. (2012) Tick-borne viruses in Europe, *Parasitology Research*, 111, 9-36.
- Insulander, M., Silverlas, C., Lebbad, M., Karlsson, L., Mattsson, J.G., Svenungsson, B. (2012) Molecular epidemiology and clinical manifestations of human cryptosporidiosis in Sweden, *Epidemiology and Infection*, 141(05), 1009-1020.
- IOM (Institute of Medicine) (2008) *Global climate change and extreme weather events: understanding the contributions to infectious disease emergence*. The National Academies Press, Washington, DC, USA.
- IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) (2013) Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Stocker TF *et al*(eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, 1535.
- Jaenson, T.G.T., Eisen, L., Comstedt, P., Mejlön, H.A., Lindgren, E., Bergström, S. Olsen, B. (2009) Risk indicators for the tick *Ixodes ricinus* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Sweden, *Medical and Veterinary Entomology*, 23(3), 226-237.
- Jameson, L.J., Morgan, P.J., Medlock, J.M., Watola, G., Vaux, A.G. (2012) Importation of *Hyalomma marginatum*, vector of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, into the United Kingdom by migratory birds, *Ticks Tick Borne Diseases*, 3, 95-99.
- Janke, B.H. (2013) Influenza A virus infections in swine: Pathogenesis and diagnosis, *Veterinary Pathology*, 51(2), 410-426.
- Jensenius, M., Fournier, P.E., Raoult, D. (2004) Rickettsioses and the international traveler, *Clinical Infectious Diseases*, 39, 1493-9.
- Johnson, A.P., Davies, J., Guy, R., Abernethy, J., Sheridan, E., Pearson, A., Duckworth, G. (2012) Mandatory surveillance of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in England: the first 10 years, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(4), 802-9.

- Jones, K., Patel, N.G., Levy, M.A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J.L., Daszak, P. (2008) Global trends in emerging infectious diseases, *Nature*, 451, 990-993.
- Kampen, H., Poltz, W., Hartelt, K., Wolfel, R., Faulde, M. (2007) Detection of a questing *Hyalomma marginatum marginatum* adult female (Acari, Ixodidae) in southern Germany, *Experimental and Applied Acarology*, 43(3), 227-231.
- Kanitz, E.E., Wu, L.A., Giambi, C., Strikas, R.A., Levy-Bruhl, D., Stefanoff, P., Mereckiene, J., Appelgren, E., D'Ancona, F. (2012) Variation in adult vaccination policies across Europe: An overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage, *Vaccine*, 30(35), 5222-5228.
- Kemp, D.H., McKenna, R.V., Thullner, R., Willadsen, P. (1999) Strategies for tick control in a world of acaricide resistance. In: Proceedings of the IV Seminario Internacional de Parasitología Animal, Puerto Vallarta, Mexico, 1-10.
- Kiffner, C., Lödige, C., Alings, M., Vor, T., Rühle, F. (2010) Abundance estimation of Ixodes ticks (Acari: Ixodidae) on roe deer (*Capreolus capreolus*), *Experimental and Applied Acarology*, 52, 73-84.
- Kilbourne, E.D. (2006) Influenza Pandemics of the 20th century, *Emerging Infectious Diseases*, 12(1), 9-14.
- Killick-Kendrick, R. (1990) Phlebotomine vectors of the leishmaniasis: a review. *Medical and Veterinary Entomology*, 4, 1-24.
- Koenraadt, C., Balenghien, T., Carpenter, S., Ducheyne, E., Elbers, A., Fife, M., Garros, C., Ibáñez-Justicia, A., Kampen, H., Kormelink, R., Losson, B., van der Poel, W., De Regge, N., van Rijn, P., Sanders, C., Schaffner, F., van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M., Takken, W., Werner, D., Seelig, F. (2014) Bluetongue, Schmallenberg-what is next? Culicoides-borne viral diseases in the 21st Century, *Veterinary Research*, 10:77. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/10/77>
- Koh, C., Liang, T.J. (2014) What is the future of ribavirin therapy for hepatitis C?, *Antiviral Research*, 104, 34-39.
- Kröber, T., Guerin, P. (2007) The tick blood meal: from a living animal or from a silicone membrane? *ALTEX* 25, Special Issue, 39-41.
- Kuo, H.-W., Kasper, S., Jelovcan, S., Höger, G., Lederer, I., König, C., Pridnig, G., Luckner-Hornischer, A., Allerberger, F., Schmid, D. (2009) A food-borne outbreak of *Shigella sonnei* gastroenteritis, Austria, 2008, *Wiener klinische Wochenschrift*, 121(3-4), 157-163.
- Lal, A., Baker, M.G., Hales, S., French, N.P. (2013) Potential effects of global environmental changes on cryptosporidiosis and giardiasis transmission, *Trends in Parasitology*, 29(2), 83-90.

- Larsson, C., Andersson, Y., Allestam, G., Lindqvist, A., Nenonen, N., Bergstedt, O. (2013) Epidemiology and estimated costs of a large waterborne outbreak of norovirus infection in Sweden, *Epidemiology and Infection*, 142(03), 592-600.
- Launders, N., Byrne, L., Adams, N., Glen, K., Jenkins, C., Tubin-Delic, D., Locking, M., Williams, C., Morgan, D. and on behalf of the Outbreak Control T, C. (2013) Outbreak of Shiga toxin-producing E. Coli O157 associated with consumption of watercress, United Kingdom, august to September 2013, *EuroSurveillance*, 18(44), 20624.
- Lavanchy, D. (2012) Viral hepatitis: Global goals for vaccination, *Journal of Clinical Virology*, 55(4), 296-302.
- Le Menach, A., Boxall, N., Amirthalingam, G., Maddock, L., Balasegaram, S., Mindlin, M. (2014) Increased measles-mumps-rubella (MMR) vaccine uptake in the context of a targeted immunisation campaign during a measles outbreak in a vaccine-reluctant community in England, *Vaccine*, 32(10), 1147-1152.
- Léger, E., Vourc'h, G., Vial, L., Chevillon, C., McCoy, K.D. (2013) Changing distributions of ticks: causes and consequences, *Experimental and Applied Acarology*, 59, 219-244.
- Leibold, M.A. (1996) The niche concept revisited: Mechanistic models and community context, *Ecology*, 76(5), 1371-82.
- Leiby, D.A. (2011) Transfusion-transmitted *Babesia* spp.: bull's-eye on *Babesia microti*, *Clinical Microbiology Review*, 24, 14-28.
- Li, Y.A., Davey, R.B., Miller, R.J., George, J.E. (2003) Resistance to coumaphos and diazinon in *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) and evidence for the involvement of an oxidative detoxification mechanism, *Journal of Medical Entomology*, 40, 482-490.
- Lipozenčić, J., Marinović, B., Gruber, F. (2014) Endemic syphilis in Europe, *Clinics in Dermatology*, 32(2), 219-226.
- Little, C.L., Gormley, F.J., Rawal, N., Richardson, J.F. (2010) A recipe for disaster: Outbreaks of campylobacteriosis associated with poultry liver pâté in England and Wales, *Epidemiology and Infection*, 138(12), 1691-1694.
- Lofdahl, M., Ivarsson, S., Andersson, S., Langmark, J., Plym-Forsell, L. (2009) An outbreak of Shigella dysenteriae in Sweden, May-June 2009, with sugar snaps as the suspected source, *EuroSurveillance* 2009, 14(28).
- LoGiudice, K., Ostfeld, R. S., Schmidt, K. A., Keesing, F. (2003) The ecology of infectious disease: Effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (2), 567-571.
- Lynch, J.S. (2014) Brucellosis, *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 27(4), 1-5.
- Mac Kenzie, W.R., Hoxie, N.J., Proctor, M.E., M. Gradus, M.S., Blair, K.A., Peterson, D.E., Kazmierczak, J.J., Addiss, D.G., Fox, K.R., Rose, J.B., Davis, J.P.

(1994) A Massive Outbreak in Milwaukee of Cryptosporidium Infection Transmitted through the Public Water Supply, *the New England Journal of Medicine*, 331, 161-167.

Maltezos, H.C., Wicker, S. (2013) Measles in health-care settings, *American Journal of Infection Control*, 41(7), 661-663.

Martcheva, M. (2014) Avian flu: modeling and implications for control, *Journal of Biological Systems*, 22(01), 151-175.

Martins, V.V., Pitondo-Silva, A., de Melo Manço, L., Falcão, J.P., Freitas, S. dos S., da Silveira, W.D., Stehling, E.G. (2013) Pathogenic potential and genetic diversity of environmental and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 122(2), 92-100.

May, M.L.A., McDougall, R.J., Robson, J.M. (2014) *Corynebacterium diphtheriae* and the returned tropical traveler, *Journal of Travel Medicine*, 21(1), 39-44.

Medlock, J. M., Hansford K.M., Bormane A., Derdakova M., Estrada-Peña A., George J.C., Van Bortel, W. (2013) Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe, *Parasites and Vectors*, 6, 1-11.

Mellor, P., Baylis, M., Mertens, P. (2009) *Bluetongue*, *Academic Press*, London, 483.

Mertens, M., Schmidt, K., Ozkul, A., Groschup, M.A. (2013) The impact of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus on public health, *Antiviral Research*, 98, 248-260.

Mitchell, T.D., Jones, P.D. (2005) An improved method of constructing a database of monthly climate observations and associated high-resolution grids, *International Journal of Climatology*, 25, 693-712.

Molineri, A.I., Signorini, M.L., Tarabla, H.D. (2014) Conocimiento de las vías de transmisión de las zoonosis y de las especies afectadas entre los trabajadores rurales, *Revista Argentina de Microbiología*, 46(1), 7-13.

Monath, T.P. (1991) Yellow fever: Victor, Victoria? Conqueror, conquest? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 45(1), 1-43.

Morinet, F. (2014) Prions: A model of conformational disease?, *Pathologie Biologie*, 62(2), 96-99.

Mücher, C.A., Klijn, J.A., Wascher, D.M., Schaminée, J.H.J. (2010) A new European landscape classification (LANMAP): A transparent, flexible and user-oriented methodology to distinguish landscapes, *Ecological Indicators*, 10(1), 87-103.

Müller, B., Dürr, S., Alonso, S., Hattendorf, J., Laisse, C.J.M., Parsons, S.D.C., van Helden, P.D., Zinsstag, J. (2013) Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans, *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), 899-908.

Munoz-Price, L.S., Poirel, L., Bonomo, R.A., Schwaber, M.J., Daikos, G.L., Cormican, M., Cornaglia, G., Garau, J., Gniadkowski, M., Hayden, M.K., Kumarasamy,

K., Livermore, D.M., Maya, J.J., Nordmann, P., Patel, J.B., Paterson, D.L., Pitout, J., Villegas, M.V., Wang, H., Woodford, N., Quinn, J.P. (2013) Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases, *The Lancet Infectious Diseases*, 13(9), 785-796.

Murrell, K.D. (2013) Zoonotic foodborne parasites and their surveillance, *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*, 32(2), 559-569.

Nair, N., Biswas, R., Gotz, F., Biswas, L. (2014) Impact of staphylococcus aureus on pathogenesis in Polymicrobial infections, *Infection and Immunity*, 82(6), 2162-2169.

Nardone, A., Tischer, A., Andrews, N., Backhouse, J., Theeten, H., Gatcheva, N., Zarvou, M., Kriz, B., Pebody, R., Bartha, K., O'Flanagan, D., Cohen, D., Duka, A., Griskevicius, A., Mossong, J., Barbara, C., Pistol, A., Slacikova, M., Prosenc, K., Johansen, K., Miller, E. (2008) Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: Progress towards international disease control targets, *Bulletin of the World Health Organization*, 86(2), 118-125.

Nene, V., Lee, D., Kang'a, S., Skilton, R., Shah, T., de Villiers, E., Mwaura, S., Taylor, D., Quackenbush, J., Bishop, R. (2004) Genes transcribed in the salivary glands of female *Rhipicephalus appendiculatus* ticks infected with *Theileria parva*, *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 34, 1117-1128.

Nicoll, A., Ciancio, B.C., Tsovala, S., Blank, P.R., Yilmaz, C. (2008) The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe, *EuroSurveillance*, 13(43).

Nijhof, A. M., Bodaan, C., Postigo, M., Nieuwenhuijs, H., Opsteegh, M., Franssen, L., Jebbink, F., Jongejan, F. (2007) Ticks and associated pathogens collected from domestic animals in the Netherlands, *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 7(4), 585-595.

Noordhuizen, J.P.T.M., Dufour, B. (1997) Monitoring and surveillance systems. In Application of quantitative methods in veterinary epidemiology, Wageningen press. Wageningen (NL).

Ogden, N.H., St-Onge, L., Barker, I.K., Brazeau, S., Bigras-Poulin, M., Charron, D.F., Francis, C.M., Heagy, A., Lindsay, L.R., Maarouf, A., Michel, P., Milord, F., O'Callaghan, C.J., Trudel, L., Thompson, R.A. (2008) Risk maps for range expansion of the Lyme disease vector, *Ixodes scapularis*, in Canada now and with climate change, *International Journal of Health Geographics*, 7, 24.

OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal)(2004) Handbook on import risk analysis for animals and animal products. Introduction and qualitative risk analysis, vol I, Paris (F).

OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2015) Alerta epidemiológica: Infección por virus Zika, 7 de mayo 2015, OPS. Disponible en: http://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=1319:alertaepidemiologica-infeccion-por-virus

- Ostfeld, R.S., Glass, G.E., Keesing, F. (2005) Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline, *Trends in Ecology and Evolution*, 20, 328-336.
- Oteo, J., Navarro, C., Cercenado, E., Delgado-Iribarren, A., Wilhelmi, I., Orden, B., Garcia, C., Miguelanez, S., Perez-Vazquez, M., Garcia-Cobos, S., Aracil, B., Bautista, V., Campos, J. (2006) Spread of *Escherichia coli* strains with high-level Cefotaxime and Ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions, *Journal of Clinical Microbiology*, 44(7), 2359-2366.
- Paget, W.J., Marquet, R., Meijer, A., van der Velden, J.(2007) Influenza activity in Europe during eight seasons (1999-2007): an evaluation of the indicators used to measure activity and an assessment of the timing, length and spread across Europe, *BMC Infectious Diseases*, 7(1), 141.
- Parmesan, C., Yohe, G. (2003) A globally coherent fingerprint of climate change impacts across natural systems, *Nature*, 421, 37-42.
- Patz, J.A., Campbell-Lendrum, D., Holloway, T., Foley, J.A. (2005) Impact of regional climate change on human health, *Nature*, 438, 310-317.
- Patz, J.A., Frumkin, H., Holloway, T., Vimont, D.J., Haines, A. (2014) Climate change, *JAMA*, 312(15), 1565.
- Paz, S., Malkinson, D., Green, M.S., Tsioni, G., Papa, A., Danis, K., Sirbu, A., Ceianu, C., Katalin, K., Ferenczi, E., Zeller, H., Semenza, J.C. (2013) Permissive summer temperatures of the 2010 European west Nile fever upsurge, *PLoS ONE*, 8(2), e56398.
- Pearson, R.G., Dawson, T.P. (2003) Predicting the impacts of climate change on the distribution of species: are bioclimate envelope models useful?, *Global Ecology and Biogeography*, 12, 361-371.
- Perkins, S.E., Cattadori, I.M., Tagliapietra, V., Rizzoli, A.P., Hudson, P.J. (2003) Empirical evidence for key hosts in persistence of a tick-borne disease, *International Journal of Parasitology*, 33, 909-917.
- Perret, J.L., Guigoz, E., Rais, O., Gern, L. (2000) Influence of saturation deficit and temperature on *Ixodes ricinus* tick questing activity in a Lyme borreliosis-endemic area (Switzerland), *Parasitology Research*, 86, 554-557.
- Petersen, K. (2010) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th edition edited by Gerald L. Mandell , John E. Bennett and Raphael Dolin. Philadelphia, *Clinical Infectious Diseases*, 51(5), 636-637.
- Petersen, L.R., Marfin, A.A. (2005) Shifting Epidemiology of Flaviviridae, *Journal of Travel Medicine*, 12, S3-S11.
- Peterson, A.T., Soberón, J., Sánchez-Cordero, V. (1999) Conservatism of ecological niches in evolutionary time, *Science*, 285, 1265-7.

- Petney, T.N., Robbins, R.G., Guglielmone, A.A., Apanaskevich, D.A., Estrada-Peña, A., Horak, I.G., Shao, R. (2011) A look at the world of ticks. In: Mehlhorn, H. (Ed.), *Progress in Parasitology*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 283-296.
- Pfäffle, M., Littwin, N., Muders, S.V., Petney, T.N (2013) The ecology of tick-borne diseases, *International Journal for Parasitology*, 43,1059-1077.
- Pialoux, G., Gauzere, B.A., Jaureguiberry, S., Strobel, M. (2007) Chikungunya, an epidemic arbovirosis, *Lancet of Infectious Diseases*, 7, 319-27.
- Pichon, B., Mousson, L., Figureau, C., Rodhain, F., Perez-Eid, C. (1999) Density of deer in relation to the prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in *Ixodes ricinus* nymphs in Rambouillet forest, France, *Experimental and Applied Acarology*, 23, 267-275.
- Pietzsch, M., Quest, R., Hillyard, P.D., Medlock, J.M., Leach, S. (2006) Importation of exotic ticks into the United Kingdom via the international trade in reptiles, *Experimental and Applied Acarology*, 38, 59-65.
- Pinchinat, S., Cebrián-Cuenca, A.M., Bricout, H., Johnson, R.W. (2013) Similar herpes zoster incidence across Europe: Results from a systematic literature review, *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 170.
- Pitches, D.W. (2006) Removal of ticks: a review of the literature, *EuroSurveillance*, 11(33), 3027.
- R Core Team (2013) A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. Disponible en: <http://www.R-project.org/>
- Radolf, J.D., Caimano, M.J., Stevenson, B., Hu, L.T. (2012) Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes, *Natural Reviews of Microbiology*, 10, 87-99.
- Randolph, S. E. (1998) Ticks are not Insects: Consequences of Contrasting Vector Biology for Transmission Potential, *Parasitology Today*, 14(5), 186-192.
- Randolph, S.E. (2004) Tick ecology: processes and patterns behind the epidemiological risk posed by ixodid ticks as vectors, *Parasitology*, 129, S37-S65.
- Randolph, S.E. (2008) Tick-borne encephalitis incidence in Central and Eastern Europe: multi-factorial environmental and socio-economic causes, *Microbes and Infection*, 10, 209-216.
- Randolph, S. E., Ergönül, Ö. (2008) Crimean-Congo hemorrhagic fever: exceptional epidemic of viral hemorrhagic fever in Turkey, *Future Virology*, 3, 303-306.
- Randolph, S.E. (2009) Tick-borne disease systems emerge from the shadows: the beauty lies in molecular detail, the message in epidemiology, *Parasitology*, 136, 1403-1413.

- Rasmussen, L.D., Kristensen, B., Kirkeby, C., Rasmussen, T.B., Belsham, G.J., Bødker, R. and Bøtner, A. (2012) Culicoids as vectors of Schmallenberg virus, *Emerging Infectious Diseases*, 18(7).
- Ravanini, P., Huhtamo, E., Ilaria, V., Crobu, M.G., Nicosia, A.M., Servino, L., Rivasi, F., Allegrini, S., Miglio, U., Magri, A., Minisini, R., Vapalahti, O., Boldorini, R. (2012) Japanese encephalitis virus RNA detected in *Culex pipiens* mosquitoes in Italy, *EuroSurveillance*, 17(28).
- Reiter, P. (2001) Climate change and mosquito-borne disease, *Environmental Health Perspectives*, 109, S1, 141-61.
- Reiter, P. (2010a) West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future, *EuroSurveillance*, 15(10), 19508.
- Reiter, P. (2010b) Yellow fever and dengue: a threat to Europe?, *EuroSurveillance*, 15(10), 19509.
- Ridel, G.M., Luis, I.R. and Teja, J. (2004) Las enfermedades emergentes y reemergentes: Un problema de salud en las Américas, *Revista Panamericana de Salud Pública*, 15(4), 285-287.
- Rizzoli, A., Hauffe, H.C., Carpi, G., Vourc'h, G.I., Neteler, M., Rosa, R. (2011) Lyme borreliosis in Europe, *EuroSurveillance*, 16(27), 19906.
- Rota, M., Caporali, M., Bella, A., Ricci, M., Napoli, C. (2013) Legionnaires'disease in Italy: results of the epidemiological surveillance from 2000 to 2011, *EuroSurveillance*, 18(23), 20497.
- Ruiz-Fons, F., Fernández-de-Mera, I.G., Acevedo, P., Höfle, U., Vicente, J., De la Fuente, J., Gortazár, C. (2006) Ixodid ticks parasitizing Iberian red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) and European wild boar (*Sus scrofa*) from Spain: Geographical and temporal distribution, *Veterinary Parasitology*, 140 (1-2), 133-142.
- Saker, L., Lee, K., Cannito, B., Gilmore, A., Campbell-Lendrum, D. (2004) Globalization and infectious diseases: A review of the linkages, World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Geneva.
- Schatz, J., Fooks, A.R., McElhinney, L., Horton, D., Echevarria, J., Vázquez-Moron, S., Kooi, E.A., Rasmussen, T.B., Müller, T., Freuling, C.M. (2012) Bat Rabies surveillance in Europe, *Zoonoses and Public Health*, 60(1), 22-34.
- Schönwiese, C.D., Rapp, J. (1997) Climate trend atlas of Europe-based on observations 1891-1990, Kluwer Academic Publishing, Dordrecht, Germany. p.228.
- Schuler, M., Zimmermann, H., Altpeter, E., Heininger, U. (2014) Epidemiology of tick-borne encephalitis in Switzerland, 2005 to 2011, *EuroSurveillance*, 19(13), 20756.
- Schwarz, A., Maier, W.A., Kistemann, T., Kampen, H. (2009) Analysis of the distribution of the tick *Ixodes ricinus* L. (Acari:Ixodidae) in a nature reserve of western

Germany using Geographic Information Systems, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(1),87-96.

Semenza, J.C., Menne, B. (2009) Climate change and infectious diseases in Europe, *Lancet Infectious Diseases*, 9(6), 365-75.

Semenza, J., Zeller, H. (2014) Integrated surveillance for prevention and control of emerging vector-borne diseases in Europe, *EuroSurveillance*, 19(13), 20757.

Serra-Pladevall, J., Barberá-Gracia, M.J., Roig-Carbajosa, G., Juvé-Saumell, R., Gonzalez-Lopez, J.J., Bartolomé-Comas, R., Andreu-Domingo, A. (2013) Neisseria gonorrhoeae: Resistencias antimicrobianas y estudio de la dinámica poblacional. Situación en 2011 en Barcelona, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(9), 579-583.

Shah, N.S., Wright, A., Bai, G.-H., Barrera, L., Boulahbal, F., Martín-Casabona, N., Drobniewski, F., Gilpin, C., Havelková, M., Lepe, R., Lumb, R., Metchock, B., Portaels, F., Rodrigues, M.F., Rüscher-Gerdes, S., Van Deun, A., Vincent, V., Laserson, K., Wells, C., Cegielski, J.P. (2007) Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis, *Emerging Infectious Diseases*, 13(3), 380-387.

Shaman, J., Cane, M., Stieglitz, M., Spiegelman, M. (2006) A hydrologically driven model of swamp water mosquito population dynamics, *Ecology Modell*, 194, 395-404.

Shaw, S.E., Day, M.J., Birtles, R.J., Breitschwerdt, E.B. (2001) Tick-borne infectious diseases of dogs, *Trends in Parasitology*, 17, 74-80.

Shepherd, A. J., Swanepoel, R., Cornel, A.J., Mathee, O. (1989) Experimental studies on the replication and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in some African tick species, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 40(3),326-331.

Soberon, J., Nakamura, M. (2009) Niches and distributional areas: Concepts, methods, and assumptions, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(S2), 19644-19650.

Stanek, G., Strle, F. (2003) Lyme borreliosis, *The Lancet*, 362(9396), 1639-1647.

Stefanoff, P., Rosinska, M., Samuels, S., White, D.J., Morse, D.L., Randolph, S.E. (2012) A national case-control study identifies human socio-economic status and activities as risk factors for tick-borne encephalitis in Poland, *PLoS One*, 7(9), 45511.

Steinfeld, H., Gerber, P., Wassenaar, T., Castel, V., Rosales, M., de Haan, C. (2006) La larga sombra del ganado: problemas ambientales y opciones, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura (FAO), Roma. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/011/a0701s/a0701s00.htm>

Süss, J. (2003) Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines, *Vaccine*, 21(S1), 19-35.

Swanepoel, R., Shepherd, A. J., Leman, P. A., Shepherd, S. P., McGillivray, G. M., Erasmus, M. J., Gill, D. E. (1987) Epidemiologic and clinical features of Crimean-

Congo Haemorrhagic fever in southern Africa, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 36(1), 120-132.

Swanepoel, R., Gill, D.E., Shepherd, A.J., Leman, P.A., Mynhardt, J.H., Harvey, S. (1989) The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Reviews of Infectious Diseases*, 11 (S4), 794-800.

Sweeney, D.A., Hicks, C.W., Cui, X., Li, Y., Eichacker, P.Q. (2011) Anthrax infection, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(12), 1333-1341.

Taylor, M.A. (2001) Recent developments in ectoparasitocides, *Veterinary Journal*, 161, 253-268.

Tekin, S., Bursali, A., Mutluay, N., Keskin, A., Dundar, E. (2012) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in various ixodid tick species from a highly endemic area, *Veterinary Parasitology*, 186(3-4), 546-52.

Temeyer, K.B., Davey, R.B., Chen, A.C., (2003) Identification of a third *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) cDNA presumptively encoding an acetylcholinesterase, *Journal of Medical Entomology*, 41, 259-268.

Thompson, R.C.A. (2013) Parasite zoonoses and wildlife: One health, spillover and human activity, *International Journal for Parasitology*, 43(12-13), 1079-1088.

Tingley, M.W., Monahan, W.B., Beissinger, S.R., Moritz, C. (2009) Birds track their Grinnellian niche through a century of climate change, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (S2), 19637-19643.

Toohar, R., Collins, J.E., Street, J.M., Braunack-Mayer, A., Marshall, H. (2013) Community knowledge, behaviours and attitudes about the 2009 H1N1 influenza pandemic: A systematic review, *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7(6), 1316-1327.

Uilenberg, G. (2006) Babesia, a historical overview, *Veterinary Parasitology*, 138, 3-10.

Vaheri, A., Vapalahti, O., Plyusnin, A. (2008) How to diagnose hantavirus infections and detect them in rodents and insectivores, *Reviews in Medical Virology*, 18(4), 277-288.

Van Driessche, A., Janssens, B., Coppens, Y., Bachmann, C., Donck, J. (2013) Tetanus: a diagnostic challenge in the western world, *Acta Clinica Belgica*, 68(6), 416-420.

Vapalahti, O., Mustonen, J., Lundkvist, Å., Henttonen, H., Plyusnin, A., Vaheri, A. (2003) Hantavirus infections in Europe, *The Lancet Infectious Diseases*, 3(10), 653-661.

Varma, M.G.R. (2001) Kyasanur Forest disease. In: Service MW, editor. The encyclopedia of arthropod-transmitted infections. New York: CABI Publishing; 2001, p.254-60.

Vaughan, G., Goncalves Rossi, L.M., Forbi, J.C., de Paula, V.S., Purdy, M.A., Xia, G., Khudyakov, Y.E. (2014) Hepatitis A virus: Host interactions, molecular epidemiology and evolution, *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 227-243.

Vincent, A., Awada, L., Brown, I., Chen, H., Claes, F., Dauphin, G., Donis, R., Culhane, M., Hamilton, K., Lewis, N., Mumford, E., Nguyen, T., Parchariyanon, S., Pasick, J., Pavade, G., Pereda, A., Peiris, M., Saito, T., Swenson, S., Van Reeth, K., Webby, R., Wong, F., Ciacci-Zanella, J. (2013) Review of influenza A virus in swine worldwide: A call for increased surveillance and research, *Zoonoses and Public Health*, 61(1), 4-17.

Vittecoq, M., Thomas, F., Jourdain, E., Moutou, F., Renaud, F., Gauthier-Clerc, M. (2012) Risks of emerging infectious diseases: Evolving threats in a changing area, the Mediterranean basin, *Transboundary and Emerging Diseases*, 61(1), 17-27.

Vossen, M.G., Gattringer, K.-B., Wenisch, J., Khalifeh, N., Koreny, M., Spertini, V., Allerberger, F., Graninger, W., Kornschober, C., Lagler, H., Reitner, A., Sycha, T., Thalhammer, F. (2012) The First case(s) of Botulism in Vienna in 21 years: A case report, *Case Reports in Infectious Diseases*, 2012, 1-3.

Welfare, E. P. o. A. H. a. (2010) Scientific opinion on geographic distribution of tick-borne infections and their vectors in Europe and the other regions of the Mediterranean Basin, *EFSA Journal*, 8: 1723.

Wertheim, H.F.L., Nghia, H.D.T., Taylor, W., Schultsz, C. (2009) Streptococcus suis: An emerging human Pathogen, *Clinical Infectious Diseases*, 48(5), 617-625.

Whitehouse, CA. (2004) Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral res*, 64(3), 145-60.

WHO (World Health Organization) (2004) *The world health report: HIV/AIDS: Changing history*, Geneva.

WHO (World Health Organization) (2006) Malaria Vector Control and Personal Protection. Report of a WHO Study Group, WHO Technical Report Series 2006, 936.

WHO (World Health Organization) (2007) International Travel and Health, Geneva.

WHO (World Health Organization)(2012a) Factsheet on Marburg hemorrhagic fever.

WHO (World Health Organization) (2012b) Factsheet on the World Malaria Report.

WHO (World Health Organization) (2014) Factsheet Ebola haemorrhagic fever.

Wilcox, B.A., Aguirre, A. A., Horwitz, P. (2012) An ecology of health, in A. A. Aguirre, A. A., Ostfeld, R.S., Dsczak, P. (eds) *New Directions in Conservation Medicine: Applied cases of ecological health*, New York, Oxford University Press.

- Wilder-Smith, A., Ooi, E.E., Vasudevan, S.G., Gubler, D.J. (2010) Update on dengue: epidemiology, virus evolution, antiviral drugs, and vaccine development, *Current Infectious Disease Reports*, 12(3), 157-64.
- Willadsen, P. (2004) Anti-tick vaccines, *Parasitology*, 129, S367-S387.
- Williams, R. J., Al-Busaidy, S., Mehta, F. R., Maupin, G. O., Wagoner, K. D., Al-Awaidy, S., Ksiazek, T. G. (2000) Crimean-Congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman, *Tropical Medicine and International Health*, 5(2), 99-106.
- Wilson, M. L., Gonzalez, J.P., Cornet, J.P., Camicas, J.L. (1991) Transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus from experimentally infected sheep to *Hyalomma truncatum* ticks, *Research Virology*, 142(5), 395-404.
- Wong, P.S., Li, M.Z., Chong, C.S., Ng, L.C., Tan, C.H. (2013) Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(8), e2348.
- Wortham, J.M., Zell, E.R., Pondo, T., Harrison, L.H., Schaffner, W., Lynfield, R., Thomas, A., Reingold, A., Bennett, N.M., Petit, S., Aragon, D., Bareta, J., Juni, B.A., Farley, M.M., Beall, B., Moore, M.R. (2014) Racial disparities in invasive Streptococcus pneumoniae infections, 1998-2009, *Clinical Infectious Diseases*, 58(9), 1250-1257.
- Xu, Z.-Q., Flavin, M.T., Flavin, J. (2013) Combating multidrug-resistant gram-negative bacterial infections, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 23(2), 163-182.
- Yashina, L., Vyshemirskii, O., Seregin, S., Petrova, I., Samokhvalov, E., Lvov, D., Gutorov, V., Kuzina, I., Tyunnikov, G., Tang, Y.W., Netesov, S., Petrov, V. (2003) Genetic analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Russia, *Journal of Clinical Microbiology*, 41(2), 860-862.
- Yilmaz, G.R., Buzgan, T., Irmak, H., Safran, A., Uzun, R., Cevik, M.A., Torunoglu, M.A. (2009) The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007, *International Journal of Infectious Disease*, 13, 380-386.
- Yuan, R., Cui, J., Zhang, S., Cao, L., Liu, X., Kang, Y., Song, Y., Gong, L., Jiao, P., Liao, M. (2014) Pathogenicity and transmission of H5N1 avian influenza viruses in different birds, *Veterinary Microbiology*, 168(1), 50-59.
- Zakikhany, K., Efstratiou, A. (2012) Diphtheria in Europe: Current problems and new challenges, *Future Microbiology*, 7(5), 595-607.
- Zeller, H., Marrama, L., Sudre, B., Van Bortel, W., Warns-Petit, E. (2013) Mosquito-borne disease surveillance by the European Centre for Disease Prevention and Control, *Clinical Microbiology and Infection*, 19(8), 693-8.

<http://msssi.gob.es/profesionales/saludPublica>

<http://oie.int>

<http://antigonefp7.eu>

<http://crudata.uea.ac.uk/cru/data/hrg/>

<http://fao.org/ag/againfo/resources/en/glw/home.html>